

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der Fakultät für Chemie und Pharmazie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

# **4,4-Disubstituierte *N*-Silyl-1,4-dihydro- pyridine zur Synthese anellierter und verbrückter Stickstoffheterocyclen**



Andreas Johannes Kurt Schmeller  
aus München

2013

## Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 7 der Promotionsordnung vom 28. November 2011 von Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner betreut.

## Eidesstattliche Versicherung

Diese Dissertation wurde eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den 18.11.2013

.....  
(Andreas J. K. Schmeller)

Dissertation eingereicht am 22.11.2013

1. Gutachter: Prof. Dr. Klaus T. Wanner

2. Gutachter: Prof. Dr. Franz Bracher

Mündlichen Prüfung am 17.12.2013

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Januar 2008 bis Dezember 2013 am Department Pharmazie – Zentrum für Pharmaforschung – der Ludwigs-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Anleitung von

**Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner**

Für die vorzügliche Betreuung und Förderung dieser Arbeit sowie für die hervorragenden Forschungsbedingungen danke ich Herrn Prof. Dr. Klaus T. Wanner sehr herzlich.

Herrn Prof. Dr. Franz Bracher danke ich für die Übernahme des Korreferats.



## **Danksagungen**

Für die gute Zusammenarbeit möchte ich mich bei allen Kollegen des Arbeitskreises herzlich bedanken: Gerd Bauschke, Sarah Benter, Stefanie Berling, Markus Daerr, Silke Duensing-Kropp, Dr. Michael Felkel, Tanja Franz, Ljiljana Galogaza, Stefanie Grimm, Katharina Heimberger, Dr. Marielle Hess, Dr. Georg Höfner, Anne Kärtner, Tim Hellenbrand, Felix Kern, Dr. Silke Kerscher-Hack, Dr. Patricia Klemann, Toni Lutz, Susanne Maison, Dr. Marc Marull, Dr. Jörg Pabel, Prof. Dr. Franz Paintner, Keum-ja Pankau, Dr. Marilena Petrera, Susanne Petz, Dr. Maria Polley, Dr. Gabriele Quandt, Sebastian Rappenglück, Dr. Thejavathi Renukappa-Gutke, Dr. Eva Schaffert, Florian Schmid, Sebastian Schmitt, Dr. Friederike Schwarzer, Monika Simon, Dr. Miriam Sindelar, Krisztián Tóth, Pinar Varol, Dr. Thomas Wein, Elisabeth Zoller. Besonderer Dank gebührt meinen Laborkolleginnen und Kollegen Dr. Michael Felkel, Dr. Gabriele Quandt, Dr. Thejavathi Renukappa-Gutke, Pinar Varol und Sarah Benter für die freundschaftliche Atmosphäre im Labor und die anregenden Diskussionen. Besondere Anerkennung gebührt der analytischen Abteilung in Haus C. Das sind Herr Dr. Lars Allmendinger, Frau W. Bogatsch, Frau C. Glas, Frau U. Groß, Frau K.-J. Pankau, Frau C. Scherübl und Frau A. Sato. Nur durch deren Einsatzbereitschaft bei der Aufnahme von ein- und zweidimensionalen NMR-Spektren, Massenspektren und IR-Spektren war die Anfertigung dieser Arbeit möglich. Bei den Mitarbeitern der zentralen Analytik im Department für Chemie, Herrn Dr. A. Andres, Frau B. Breitenstein, Frau D. Ewald und Herrn Dr. W. Spahl bedanke ich mich recht herzlich für die Messung von hoch- und niederaufgelösten FAB- und ESI-Massenspektren; bei Frau G. Käser und Herrn R. Eicher bedanke ich mich für die Anfertigung von Elementaranalysen. Bei Herrn Dr. P. Mayer bedanke ich mich für die Durchführung und Berechnung einer Röntgenstrukturanalyse. Herzlich bedanken möchte ich mich beim Sekretariat von Prof. Dr. K. T. Wanner. Insbesondere bei Frau Katharina Heimberger und Frau Monika Simon für die Unterstützung und Versorgung mit Büromitteln. Mein Dank gehört auch Frau Annerose Kärtner für die Versorgung mit Labormaterialien. Erwähnen möchte ich Frau Alexandra Partenhauser und die zahlreichen studentischen Hilfskräfte, die mich durch ihre engagierte Mitarbeit unterstützt haben. Hier an dieser Stelle herzlichen Dank. Mein besonderer Dank gilt meiner Frau und meinen Töchtern, meiner ganzen Familie und allen Freunden, die mich stets mit viel Verständnis bei meiner Arbeit unterstützt haben.



**Meiner Familie**

"An investigator starts research in a new field with faith, a foggy idea, and a few wild experiments. Eventually the interplay of negative and positive results guides the work. By the time the research is completed, he or she knows how it should have been started and conducted."

**Donald James Cram**

Nobelpreis Chemie 1987



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Dihydropyridine	1
1.2	Addition von Nucleophilen an Pyridiniumionen	3
1.3	Nucleophile Addition an <i>N</i> -Acylpyridiniumsalze	4
1.4	Addition von Grignardreagenzien an <i>N</i> -Silylpyridiniumsalze	6
1.5	Andere Verfahren zur Aktivierung von Pyridinen	15
<b>2</b>	<b>Zielsetzung</b>	<b>17</b>
2.1	Synthese 4,4-disubstituierter <i>N</i> -Silyl-1,4-dihydropyridine	17
2.1.1	Synthese 4-(2-Brombenzyl)-substituierter <i>N</i> -Silyl-1,4-dihydropyridine	17
2.2	<i>N</i> -Silyl- und <i>N</i> -Acetyl-1,4-dihydropyridine mit Bor- oder Silicium-Partialstruktur	20
<b>3</b>	<b>Theoretischer Teil</b>	<b>23</b>
3.1	4-(2-Brombenzyl)-4,4- <i>N</i> -Silyl-1,4-dihydropyridine	23
3.2	Addition von Magnesiumorganen des 2-Brombenzylbromids an <i>N</i> -Silylpyridiniumionen	24
3.2.1	Addition von Bis(2-brombenzyl)magnesium an <i>N</i> -Silylpyridiniumionen zur Synthese von <i>N</i> -Silyl-1,4-dihydropyridinen	30
3.2.2	Addition von Bis(2-brombenzyl)magnesium und anderer $R_2Mg$ an <i>N</i> -Silylpyridiniumionen des Isonicotinsäureethylesters	31
3.2.3	Addition von Bis(2-brombenzyl)magnesium an <i>N</i> -Silylpyridiniumionen und Isolation der <i>N</i> -Acetyl-1,4-dihydropyridine	33
3.3	Addition von Diorganomagnesiumverbindungen an das <i>N</i> -Silylpyridiniumion des 2-Brombenzylpyridins	35
3.4	Synthesen von 4-(2-Brombenzyl)pyridin	36
3.4.1	Synthesen von 4-(2-Brombenzyl)pyridin auf der Basis von Pyridiniumionen	38
3.4.2	Synthese von 4-(2-Brombenzyl)pyridin durch Suzuki-Miyaura-Kupplung	39
3.4.3	Synthese aller 4-(Brombenzyl)pyridine durch Suzuki-Miyaura-Kupplung	46

3.5	Addition von Diorganomagnesiumreagenzien an <i>N</i> -Silylpyridiniumionen der 4-(Brombenzyl)pyridine	48
3.6	Acylierung der 4-Brombenzyl-substituierten <i>N</i> -Silyl-1,4-dihydropyridine	50
3.7	Synthese <i>N</i> -Boc-geschützter Piperidine mit 2-Brombenzylrest	52
3.8	Synthese 9a-substituierter Tetrahydro- und Hexahydro-3-azafluorene	53
3.8.1	Heck-Reaktion zur Synthese 9a-substituierter Tetrahydro-3-azafluorene	53
3.8.2	Optimierung der intramolekularen Heck-Reaktion	57
3.8.3	Synthese von Heck-Produkten mit unterschiedlichen 9a-Substituenten	62
3.8.4	Synthese von <i>N</i> -Acetyl-hexahydro-3-azafluorenen	63
3.9	Benzomorphone	66
3.10	Synthese 5-Brombenzyl-substituierter 7,8-Benzomorphone	66
3.10.1	Zweifacher Ringschluss	68
3.10.2	Friedel-Crafts-Cyclisierung an <i>N</i> -Acetyl-1,4-dihydropyridinen mit einem elektronenreichen Rest in 4-Position	71
3.10.3	Cyclisierungsversuche in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure	73
3.11	Reaktionen 4,4-disubstituierter <i>N</i> -Silyl- und <i>N</i> -Acetyl-1,4- dihydropyridine mit einem 4-Trimethylsilyl-Rest	75
3.11.1	Optimierung der Synthese des 4-Isopropyl-1-triisopropylsilyl- 4- trimethylsilyl-1,4-dihydropyridins	76
3.11.2	Weitere <i>N</i> -Silyl-1,4-dihydropyridine mit einem Trimethylsilyl-Rest und unterschiedlichen Resten in der 4-Position	78
3.11.3	Synthese 4-Trimethylsilyl-substituierter <i>N</i> -Acetyl-1,4- dihydropyridine	80
3.11.4	Synthese eines <i>N</i> -Boc-Piperidins mit 4-Trimethylsilylrest	81
3.12	Versuche zur Addition von Elektrophilen an <i>N</i> -Silyl-1,4- dihydropyridine mit 4-Trimethylsilylrest	82
3.13	Darstellung von Amiden aus <i>N</i> -Silyl-1,4-dihydropyridinen und Carbonsäuren mit Hilfe von <i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid und Pyridiniumchlorid	87

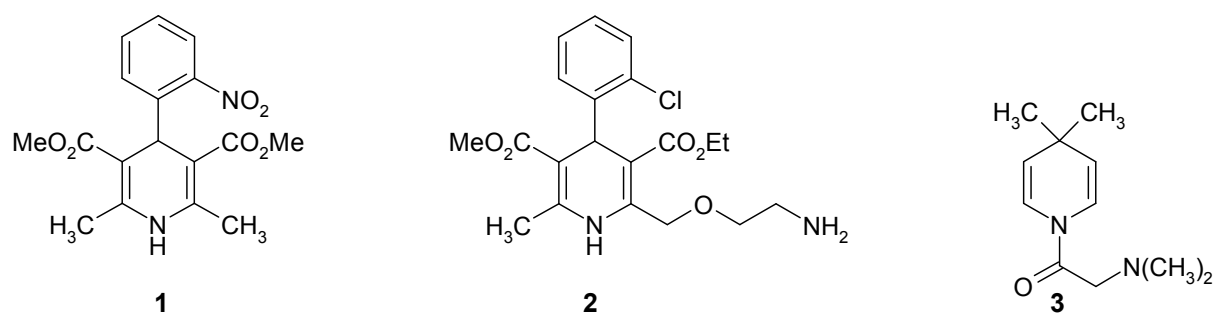
3.13.1	Zyklisierungsversuche des Lävulinsäureamids <b>213a</b>	100
3.14	Reaktionen 4,4-disubstituierter <i>N</i> -Silyl- und <i>N</i> -Acetyl-1,4-dihydropyridine mit einem Boronsäurepinakolesterrest in 4-Position	103
3.14.1	Übersicht	103
3.14.2	Optimierung der Synthese von 4-Isopropyl-4-(pinakolboronsäureester)- <i>N</i> -Acetyldihydropyridin als Modellsystem	105
3.14.3	Synthese des 4-Isopropyl-4-(pinakolboronsäureester)- <i>N</i> -Silyl-1,4-dihydropyridins	108
3.14.4	Variation der Reste am Stickstoff und in der 4-Position	109
3.15	Allylboronierung	112
3.15.1	Bor-Allylierungsreagenzien	112
3.15.2	Additionsversuche von Benzaldehyd an 4-Isopropyl-4-(pinakolboronsäureester)- <i>N</i> -acetyl-1,4-dihydropyridin	113
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>119</b>
<b>5</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>133</b>
5.1	Allgemeine Angaben zum Experimentellen Teil	133
5.1.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften	135
5.1.2	Experimentelle Angaben zu den chemischen Untersuchungen	139
<b>6</b>	<b>Formelverzeichnis</b>	<b>237</b>
<b>7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>245</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>249</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>255</b>



# 1 Einleitung

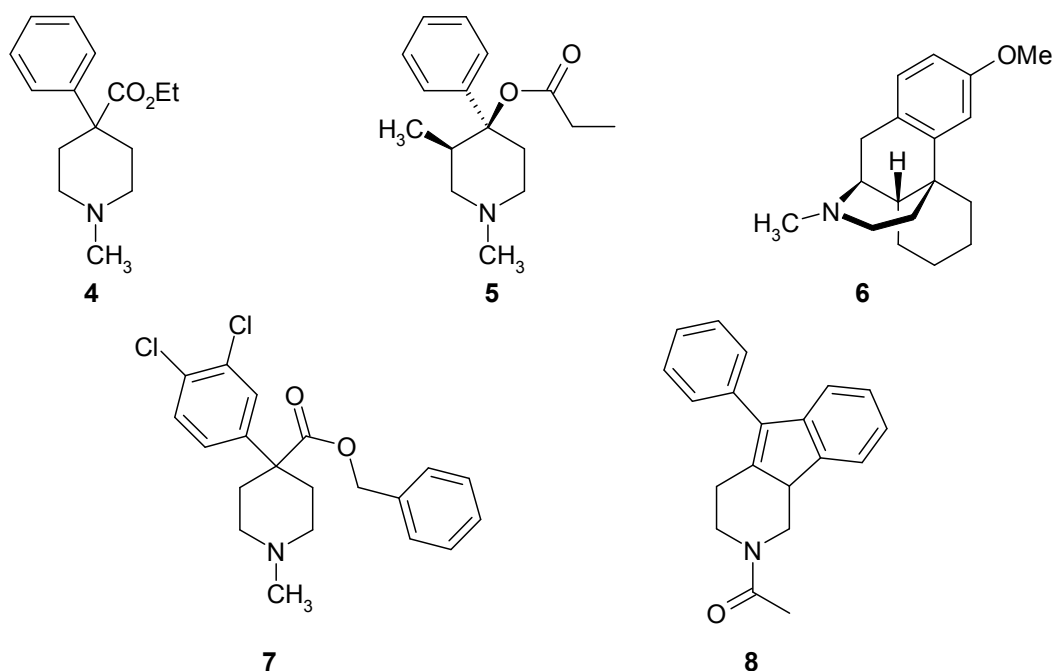
## 1.1 Dihydropyridine

Der steigende Bedarf an Energie bei gleichzeitiger Verknappung der Energie- und Rohstoffressourcen, die Erwärmung der Erde und eine wachsende Weltbevölkerung sowie eine immer älter werdende Gesellschaft in den Industriestaaten stellen Wissenschaftler weltweit vor die Aufgabe, Lösungen für die damit verbundenen Probleme zu finden. Der organischen Chemie kommt dabei eine wichtige Bedeutung zu. Dabei ist es unerheblich, ob es sich um die Entwicklung neuer Arzneistoffe oder neuer Pflanzenschutzmittel, oder um die Entwicklung neuer Materialien, beispielsweise einer neuen Faser oder eines organischen Halbleiters handelt, es sind häufig heterocyclische Verbindungen, die das Grundgerüst dieser Stoffe bilden. Daher wird die Synthese heterocyclischer Verbindungen intensiv erforscht. Die Leistungen hierzu sind beachtenswert. Etwa 55% aller wissenschaftlichen Publikationen in der organischen Chemie beschäftigen sich mit dem Thema Heterocyclen.<sup>1</sup> Eine wichtige Rolle spielen dabei Sechsringe mit einem Stickstoffatom. Unter diesen sind Dihydropyridine von besonderer Bedeutung. Die wohl bekannteste Methode zur Synthese von Dihydropyridinen ist die Hantzsche<sup>2</sup> Dihydropyridinsynthese. Mit dieser Synthese werden Wirkstoffe wie z.B. Nifedipin **1** und Amlodipin **2**, aus einem  $\beta$ -Ketocarbonsäure-Derivat, einem Aldehyd und Ammoniak hergestellt. Beide Dihydropyridine werden als Calciumkanalblocker bei arterieller Hypertonie eingesetzt. Daher ist der Begriff „Dihydropyridin“ eng mit dieser Klasse von Wirkstoffen verknüpft. Das 4,4-disubstituierte *N*-Acyl-1,4-Dihydropyridin **3** wurde von der Firma McNeil Pharma<sup>3</sup> auf seine blutdrucksenkende Wirkung untersucht (Abbildung 1). Die Synthese 4,4-disubstituierter Dihydropyridine spielt im Verlauf dieser Arbeit eine wichtige Rolle. Neben ihrer Verwendung als Wirkstoffe<sup>4,5,6,7</sup> kommen Dihydropyridine als wasserstoffspeichernde Materialien,<sup>8</sup> NADH-Modellsysteme,<sup>9</sup> Reduktionsmittel<sup>10,11,12</sup> und als Synthese-Intermediate in der Naturstoffsynthese zum Einsatz.<sup>13,14</sup> Pyridine sind auf Grund ihres elektronenarmen Ringsystems durch die elektrophile aromatische Substitution schwerer zu funktionalisieren als Benzol.<sup>15</sup>



**Abb. 1** Dihydropyridine mit biologischer Aktivität

Zudem führt die schwache Basizität des Pyridins in Gegenwart elektrophiler Reagenzien zur Bildung von Pyridiniumsalzen, bei denen die Reaktivität des positiv geladenen Pyridiniumions in der elektrophilen aromatischen Substitution zusätzlich herabgesetzt ist. Abhängig vom Substitutionsmuster des Pyridins und der Art des Nukleophils lassen sich auch nukleophile Substitutionen realisieren, sie erfordern aber häufig relativ harsche Reaktionsbedingungen.<sup>16</sup> Da der Pyridinring selbst relativ unreaktiv ist, verwendet man Aktivierungsreagenzien. Diese binden an den Pyridinstickstoff und erzeugen so ein Pyridinderivat, welches, je nach Art des Aktivierungsreagenzes, noch elektronenärmer oder auch elektronenreicher als das Ausgangsderivat ist. Dadurch wird die Reaktivität im Vergleich zur Ausgangsverbindung gegenüber nucleophilen oder elektrophilen Reagenzien erhöht. Werden als Reaktionsprodukte dabei Dihydropyridine erhalten, können diese durch Oxidation in die gewünschten funktionalisierten Pyridinderivate, oder durch Reduktion in die entsprechenden funktionalisierten Piperidinderivate überführt werden. Unter den 4,4-disubstituierten Piperidinderivaten befinden sich einige bekannte Beispiele für Wirkstoffe wie Pethidin **4** und Prodin **5**. Beide werden als Analgetika verwendet. Das Dextromethorphan **6** ist ein Benzomorphanderivat und wird als Antitussivum eingesetzt. Einige weitere Derivate des Pethidins, darunter beispielsweise **7** wurden als Inhibitoren des Serotonintransporters untersucht.<sup>17</sup> Das Piperidin Derivat **8** wurde als potentiell Insektizid von der Firma FMC patentiert.<sup>18</sup>



**Abb. 2** Biologisch aktive Substanzen mit 4,4-disubstituierten Piperidinen als Partialstruktur

## 1.2 Addition von Nucleophilen an Pyridiniumionen

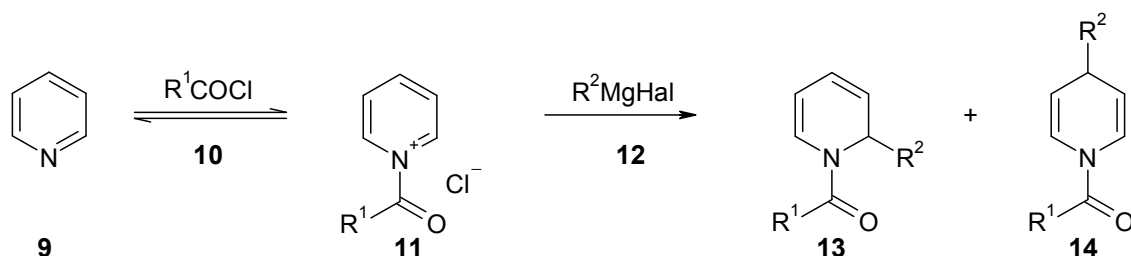
Wie bereits in Abschnitt 1.1 erwähnt, ist die Aktivierung von Pyridinen durch Quarternisierung des Pyridinstickstoffs und die nachfolgende Umsetzung der Pyridiniumsalze mit Nucleophilen zur Bildung von 1,4-Dihydropyridinderivaten eine häufig verwendete Methode, um 1,4-Dihydropyridine, Pyridine oder Piperidine darzustellen. Daher sind zahlreiche Arbeiten zu diesem Thema in einem 2012 erschienenen Übersichtsartikel zusammengefasst worden.<sup>19</sup>

Häufig werden Säurechloride und Chlorameisensäureester zur Aktivierung von Pyridinen verwendet, welche auch in der Schutzgruppenchemie Anwendung finden. Aus diesem Grund werden einige der *N*-Substituenten oft auch als „Schutzgruppe“ bezeichnet. Da jedoch erst die aktivierende Wirkung dieser „Schutzgruppen“ die gewünschte Funktionalisierung ermöglicht, sind diese zutreffenderweise als „aktivierende Gruppe“ zu bezeichnen.

### 1.3 Nucleophile Addition an *N*-Acylpyridiniumsalze

Die gängigste Form zur Darstellung von Dihydropyridinen aus Pyridinen besteht darin, dass man die Pyridine zunächst in *N*-Acylpyridiniumsalze überführt und anschließend ein Metallorganyl als Nucleophil an diese addiert.

Die *N*-Acylpyridiniumsalze lassen sich gewöhnlich durch Reaktion der entsprechenden Pyridinderivate mit Chlorameisensäureestern oder Säurechloriden herstellen. In Schema 1 wird am Beispiel des Pyridins (**9**) und eines Säurechlorids **10** gezeigt, wie in einer Gleichgewichtsreaktion das *N*-Acylpyridiniumsalz **11** gebildet wird.



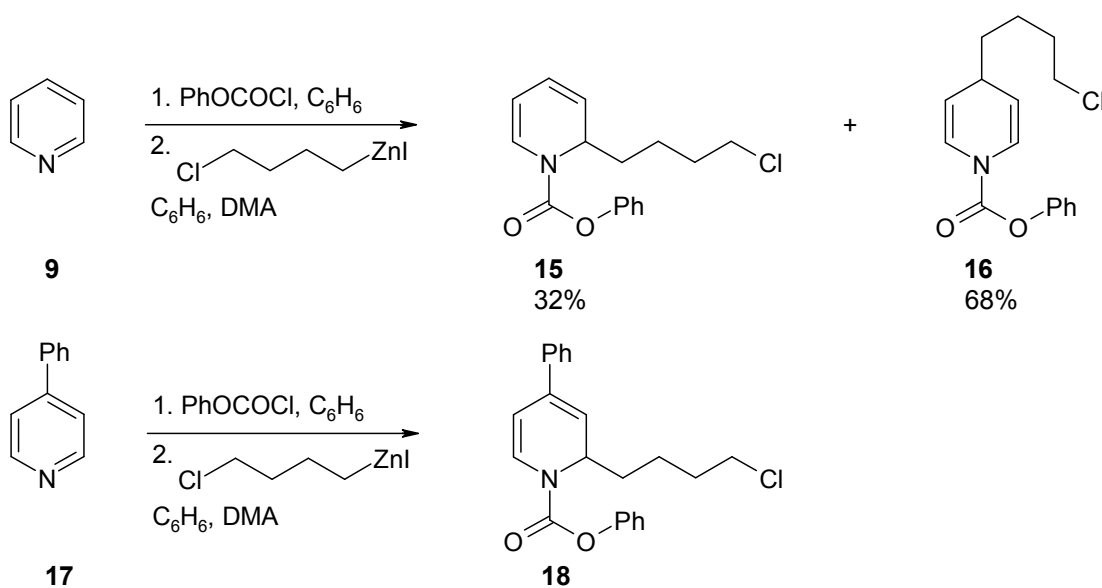
**Schema 1** Aktivierung eines Pyridinderivates mit einem Säurechlorid, und Abfangreaktion des gebildeten *N*-Acylpyridiniumsalzes mit einem Grignardreagenz

Die Lage dieses Gleichgewichtes ist abhängig von der Temperatur, der Nukleophilie des Pyridins (**9**) und damit auch von dessen Substitutionsmuster. Das gebildete *N*-Acylpyridiniumsalz **11** kann durch Zugabe eines Nukleophils, meist eines Metallorganyls, welches in Schema 1 durch eine Grignardverbindung **12** repräsentiert wird, abgefangen werden. Je vollständiger sich das Gleichgewicht zugunsten der Bildung des Pyridiniumsalzes **11** einstellt, oder umso mehr **11** nachgeliefert wird, desto mehr Abfangprodukte **13** und **14** mit dem Metallorganyl können erwartet werden. Das Pyridiniumkation zeigt durch seine positive Ladung eine erhöhte Elektrophilie und ist so in der Lage, verschiedene Metallorganyle als Nukleophile zu addieren. Häufig findet man dabei Mischungen aus dem 1,2-Additionsprodukt **13** und dem 1,4-Additionsprodukt **14**. Eine grobe Einschätzung dieser Regioisomerenverteilung ist durch das HSAB-Prinzip<sup>20</sup> möglich. Nach dem HSAB-Prinzip reagiert die „harte“ 2-Position des Pyridinringes bevorzugt mit „harten“ Nukleophilen wie beispielsweise Grignardverbindungen. Die „weiche“ 4-Position dagegen reagiert bevorzugt mit „weichen“ Metallorganyle wie



Organokupferverbindungen.<sup>21</sup> Das HSAB-Konzept jedoch gilt als überholt und wird zunehmend durch allgemeine Nukleophilie-Skalen abgelöst.<sup>22</sup>

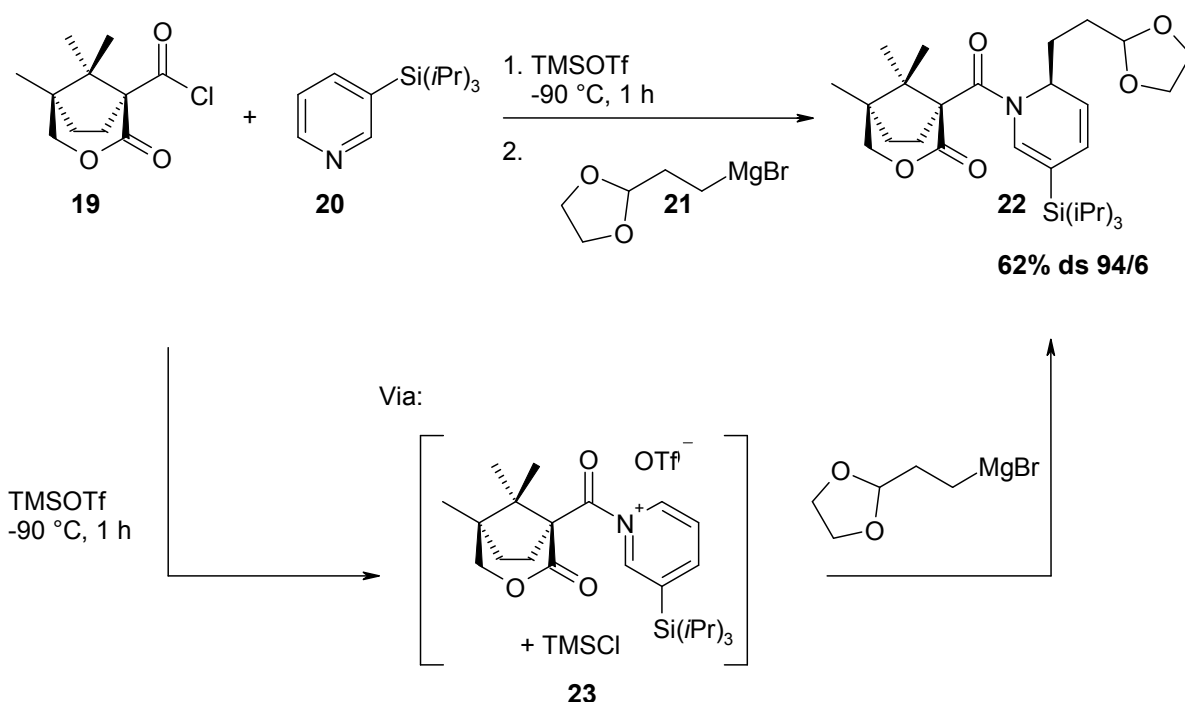
Bei substituierten Pyridinen beeinflusst das Substitutionsmuster den Ausgang der Addition des Nucleophils an die intermediär erzeugten Pyridiniumionen in zweifacher Weise. Sofern keine sterischen Wechselwirkungen entstehen, fördern elektronenschiebende Substituenten am Pyridinring die Bildung der entsprechenden *N*-Acylpyridiniumionen, so dass das Gleichgewicht mehr auf der Seite der *N*-Acylpyridiniumionen liegt, als im unsubstituierten Fall. Das Metallorganyl kann somit bevorzugt mit dem Acylpyridiniumion reagieren und die Ausbeute an Additionsprodukt ist allgemein größer. Andererseits können sperrige Substituenten eine bestimmte Position am Pyridiniumsalz abschirmen. Dadurch wird nur ein bestimmtes Substitutionsmuster gebildet. Beispielsweise aktivierten Comins et al.<sup>23</sup> Pyridinderivate mit Chlorameisensäurephenylester, und addierten an die intermediär gebildeten *N*-Acylpyridiniumionen Alkylzinkiodide. Dabei erhielten sie ausgehend von Pyridin (**9**) eine Mischung aus dem 1,2-Additionsprodukt **15** und dem 1,4-Additionsprodukt **16**. Ausgehend vom 4-Phenylpyridin (**17**) ergab die Addition des Alkylzinkiodides selektiv das 2-Additionsprodukt **18**. Ein bereits vorhandener Substituent wie hier bei 4-Phenylpyridin (**17**) kann also die Regioselektivität der Addition beeinflussen. Ist bereits ein 4-Substituent vorhanden, so wird in der Regel die 2-Position funktionalisiert. Eine 4,4-Disubstitution jedoch findet dabei gewöhnlich nicht statt (Schema 2).



**Schema 2** Additionen von Zinkorganylen an *N*-Acylpyridiniumionen nach Comins et al.<sup>23</sup>

## 1.4 Addition von Grignardreagenzien an *N*-Silylpyridiniumsalze

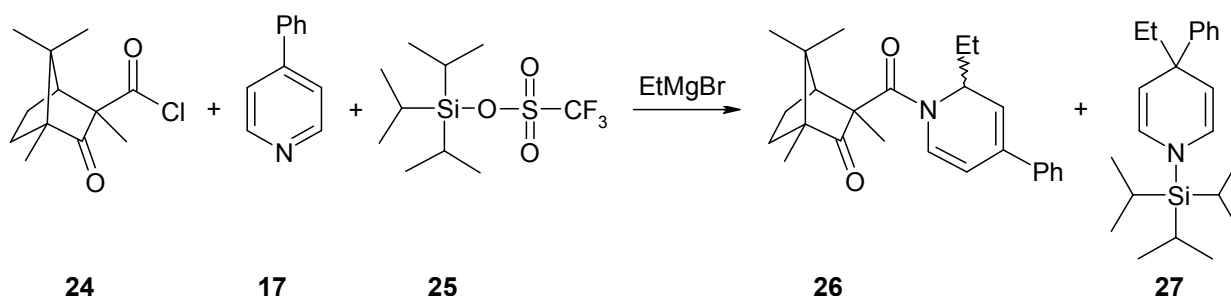
Im Arbeitskreis Wanner wurde entdeckt, dass die Abfangreaktion eines *N*-Acylpyridiniumsalzes mit einem Metallorganyl effizienter ist, wenn die Gleichgewichtseinstellung zwischen dem Acylpyridiniumsalz und dem Pyridin und dem Säurechlorid in Gegenwart von Trialkylsilyltriflats durchgeführt wird.<sup>24</sup> Trialkylsilyltriflate helfen, das Gleichgewicht auf die Seite des *N*-Acylpyridiniumions zu verschieben. Dieses Verfahren ist in unserer Arbeitsgruppe zur Synthese von chiralen *N*-Acyl-1,2-dihydropyridinen wie z.B. **22** eingesetzt worden (Schema 3). Ein Pyridinderivat **20** mit einem sperrigen Triisopropylsilylrest in der 3-Position wurde durch den Einsatz eines chiralen Säurechlorids **19** in das *N*-Acylpyridiniumion **23** überführt. Der sperrige Triisopropylsilylrest blockiert sowohl die 4- als auch die 2-Position am Pyridiniumion, so dass das Grignardreagenz **21** in der 6-Position addiert wird.<sup>25</sup> Durch den Einsatz eines chiralen Säurechlorides **19** wird zudem eine asymmetrische Induktion bei der Addition des Nucleophils erreicht (Schema 3).



**Schema 3** Bildung von *N*-Acylpyridiniumionen unter Zuhilfenahme von TMS-Triflat nach Hoesl et al.<sup>25</sup>

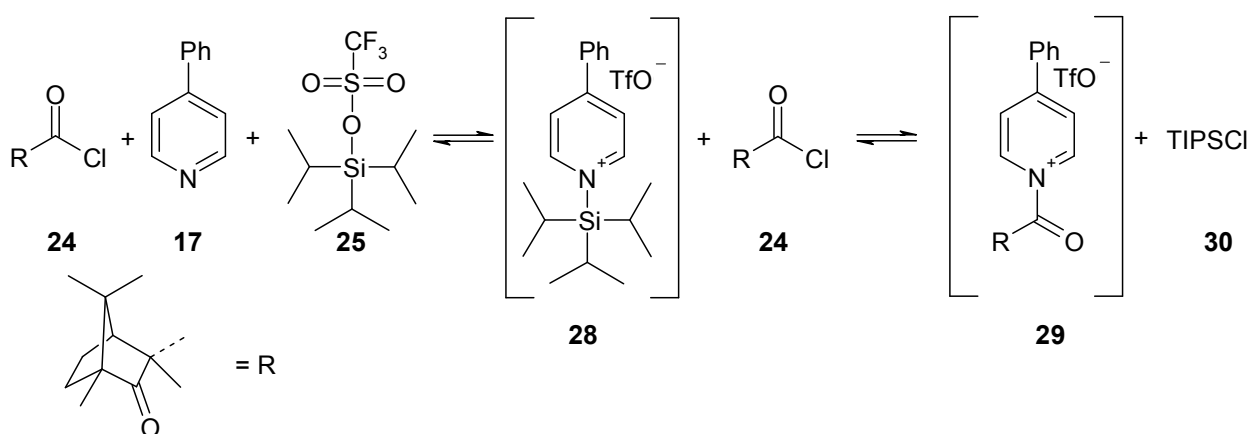
Bräckow untersuchte ebenfalls  $\alpha$ -Amidoalkylierungsreaktionen.<sup>26</sup> Dazu setzte er u.a. ein vom Campher abgeleitetes chirales Säurechlorid **24** und 4-Phenylpyridin (**17**) ein (Schema 4). Auch hier fungiert der asymmetrische Acylrest als chirales Auxiliar.

Dieses sollte nach Übertragung auf den Pyridinring durch Komplexierung des Grignardreagenzes am Sauerstoff der Carbonylfunktion sowohl die Regioselektivität als auch die Stereoselektivität der Addition zugunsten der 2-Position steuern. Auch bei dieser Reaktion wurde wieder ein Silyltriflat zugesetzt, um das Gleichgewicht auf die Seite des *N*-Acylpyridiniumions zu verschieben, nämlich Triisopropylsilyltriflat (TIPSOTf) (**25**).



**Schema 4** Bildung eines 4,4-disubstituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridines als Nebenprodukt nach Bräckow<sup>28</sup>

Bei dieser Reaktion wurde neben dem gewünschten Produkt **26** überraschenderweise auch das Produkt **27** gefunden. Offenbar stehen das Säurechlorid **24**, das 4-Phenylpyridin (**17**) und TIPSOTf (**25**) in einem Gleichgewicht mit dem Triisopropylsilylpyridiniumion **28** und dem Säurechlorid **24**, sowie mit dem *N*-Acylpyridiniumion **29** und TIPSCI (**30**) (Schema 5).



**Schema 5** Gleichgewichte zwischen Pyridiniumionen, Säurechlorid, TIPS-Triflat und TIPSCI, welche zur Bildung des *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins **27** geführt haben können

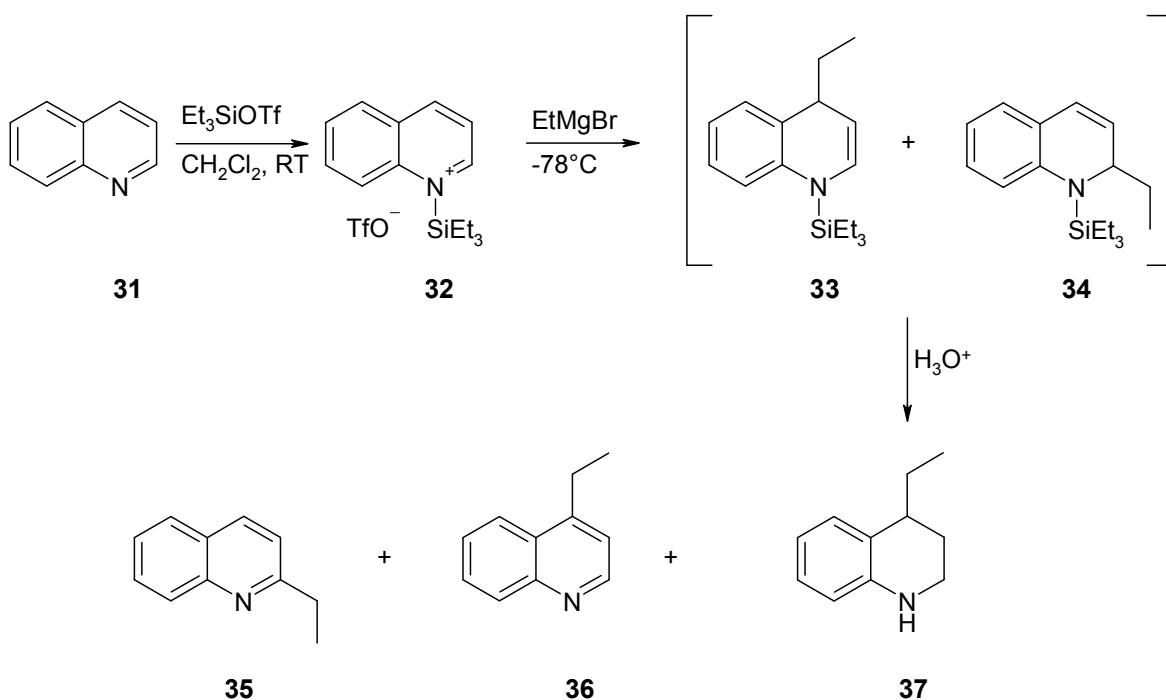
Auf der Basis dieser Beobachtungen wurde in der Folge eine Methode zur direkten Synthese 4,4-disubstituierter *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine entwickelt.<sup>27</sup> Dazu wurde die Reaktion ähnlich wie in Schema 4 dargestellt durchgeführt, jedoch wurde auf den

Zusatz eines Säurechlorides verzichtet, mit dem Ziel, selektiv *N*-Silylpyridiniumtriflate zu erzeugen, welche unter Bildung 4,4-disubstituierter *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine mit einem Metallorganyl abgefangen werden sollten. Nachdem große Überschüsse an Grignardreagenz und TIPSOTf sowie eine Erhöhung der Temperatur und Reaktionsdauer keine signifikanten Verbesserungen brachten,<sup>28</sup> wurde versucht, durch die Wahl eines geeigneten Nukleophils die Reaktion zu verbessern. Dabei wurde mit BnMgCl eine gute Ausbeute an 4-Additionsprodukt erzielt. Mit BuMgBr wurden nur mäßige Ausbeuten, mit PhMgBr und MeMgBr wurde gar keine Umsetzung erzielt, ebenso wenig wie mit Et<sub>2</sub>Zn, und *n*BuLi. Die Ausbeuten mit kupferorganischen Verbindungen waren wesentlich geringer, als die Ausbeuten, welche mit Grignardreagenzien erhalten wurden.

Die Aktivierung von Pyridinen durch sperrige Trialkylsilylreste war damals keineswegs neu. Gleichwohl hebt sich die in unserem Arbeitskreis entwickelte Methode von den anderen dadurch ab, dass sie die direkte Synthese 4,4-disubstituierter *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine erlaubt.

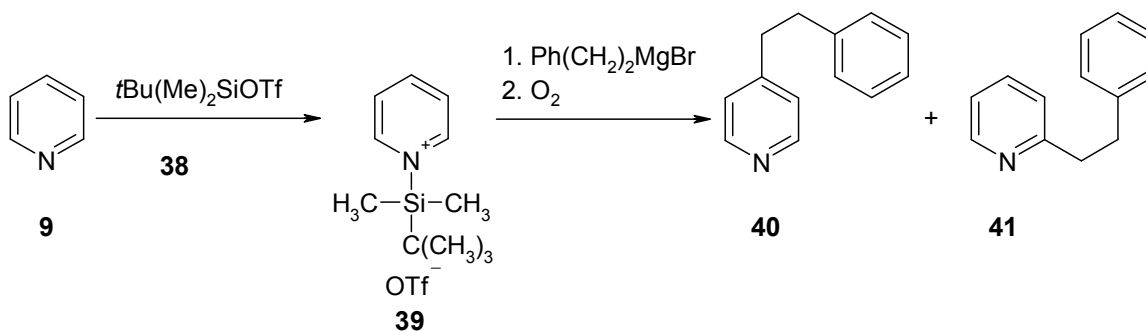
Mani und Mitarbeiter<sup>29</sup> haben Chinolin (**31**) mit verschiedenen Trialkylsilyltriflaten wie im Schema 6 am Beispiel Triethylsilyltriflat dargestellt aktiviert, und die Abfangreaktionen des so erzeugten Chinoliniumtriflats **32** mit Ethylmagnesiumbromid untersucht. Dabei sollten intermediär die *N*-Silyldihydrochinoline **33** und **34** entstehen. Nach wässrig-saurer Aufarbeitung wurde wie im Schema 6 dargestellt, ein Produktgemisch aus 2-Ethylchinolin (**35**), 4-Ethylchinolin (**36**) sowie dem 4-Ethyltetrahydrochinolin (**37**) erhalten.

Die Bildung von **35** und **37** ist vermutlich dadurch zu erklären, dass bei der Aufarbeitung die Enaminstruktur in **33** protoniert wird und das so gebildete Chinoliniumion durch Hydridtransfer aus **34** reduziert wurde. Wurden sterisch anspruchsvollere Trialkylsilyltriflate wie Triisopropylsilyltriflat (**25**) oder *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (**38**) eingesetzt, so wurde mehr 4-Ethylchinolin (**36**) gebildet als mit Triethylsilyltriflat.



**Schema 6** Addition von Grignardreagenzien an *N*-Triethylsilylchinoliniumsalze nach Mani et al.<sup>29</sup>

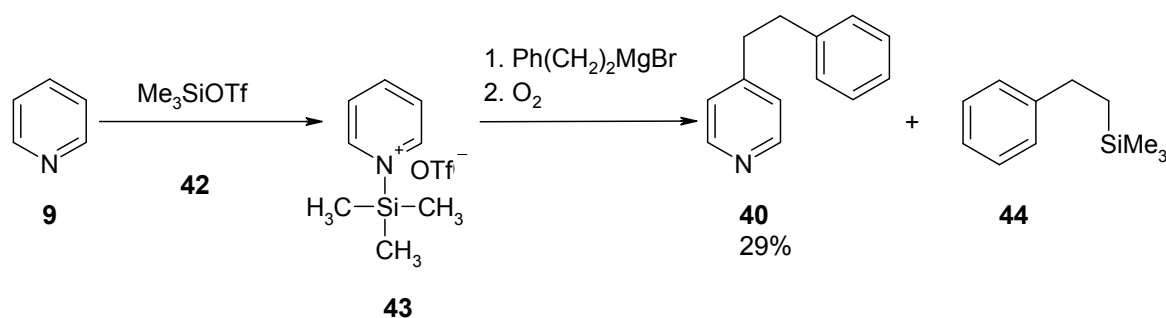
Akiba et al.<sup>30</sup> setzten *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (**38**) als Aktivierungsreagenz zur Herstellung des *N*-Silylpyridiniumtriflates **39** aus Pyridin (**9**) ein (Schema 7). Nach der Addition von Phenethylmagnesiumbromid und anschließender oxidativer Aufarbeitung wurden hohe Ausbeuten an dem 4-Additionsprodukt **40** und eine geringe Menge an 2-Additionsprodukt **41** erhalten (Schema 7).



**Schema 7** Aktivierung von Pyridin mit *tert*-Butyldimethylsilyltriflat und Abfangreaktion mit Phenethylmagnesiumbromid nach Akiba et al.<sup>30</sup>

Akiba et al.<sup>30</sup> haben auch versucht, aus Pyridin (**9**) mit Trimethylsilylchlorid als Aktivierungsreagenz ein *N*-Silylpyridiniumsalz zu erzeugen, um dieses mit Grignardverbindungen umzusetzen. Diese Reaktion war jedoch nicht erfolgreich, da das *N*-Trimethylsilylpyridiniumsalz mit dem Chloridanion als Gegenion nicht stabil

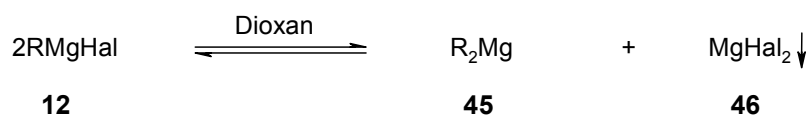
war. Mit dem Wechsel zu dem reaktiveren Trimethylsilyltriflat (**42**), mit dem weniger nucleophilen Triflatanion konnte nach Addition von Phenethylmagnesiumbromid an das Trimethylsilylpyridiniumion **43** und oxidativer Aufarbeitung das gewünschte 4-Phenethylpyridin **40** in 29% Ausbeute zusammen mit Trimethylphenethylsilan **44** erhalten werden (Schema 8).



**Schema 8** Aktivierung von Pyridin mit Trimethylsilyltriflat und Abfangreaktion mit Phenethylmagnesiumbromid nach Akiba et al.<sup>30</sup>

Die Beobachtung von Akiba, dass sich die Anwesenheit von Halogenidionen ungünstig auf die Stabilität von *N*-Silylpyridiniumionen auswirken kann, ließ bei den von Bräckow untersuchten Reaktionen den Verdacht aufkommen, dass auch die mit den Grignardreagenzien eingeschleppten Halogenidionen das *N*-Silylpyridiniumionen-Gleichgewicht wieder auf die Seite von Pyridin und von TIPSCI zurück verschieben.

Daher sollten als Reaktionspartner möglichst halogenidfreie Magnesiumreagenzien eingesetzt werden. Als solche wurden Diorganomagnesiumverbindungen **45** eingesetzt. Diese können aus Grignardverbindungen **12** durch Präzipitation des Magnesiumhalogenids **46** mit Dioxan hergestellt werden (Schema 9).

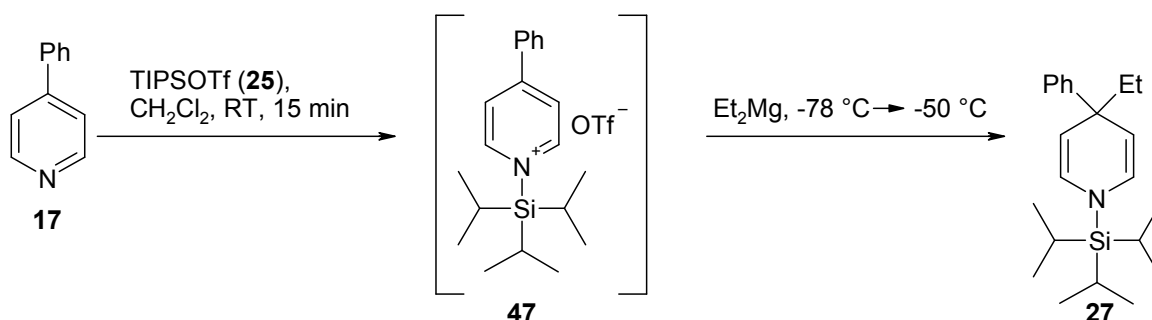


**Schema 9** Verschieben des Schlenk-Gleichgewichtes führt zu Diorganomagnesium-Verbindungen

In der Tat wurden mit den Diorganomagnesiumverbindungen  $\text{Et}_2\text{Mg}$ ,  $n\text{Bu}_2\text{Mg}$ ,  $\text{Bn}_2\text{Mg}$ ,  $i\text{Pr}_2\text{Mg}$  und  $t\text{Bu}_2\text{Mg}$ , die entsprechend ihrer Herstellung nahezu halogenidfrei sein sollten, noch höhere Ausbeuten an 4-Additionsprodukten gefunden als mit Grignardverbindungen vom Typ  $\text{RMgHal}$  **12**. Mit Hilfe des HSAB-Prinzips konnte für

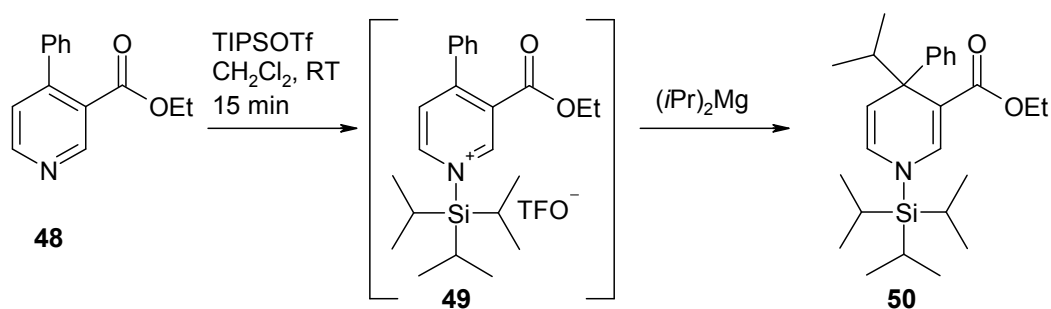
die weicheren Nukleophile  $\text{Et}_2\text{Mg}$ ,  $n\text{Bu}_2\text{Mg}$ ,  $\text{Bn}_2\text{Mg}$ ,  $i\text{Pr}_2\text{Mg}$  und  $t\text{Bu}_2\text{Mg}$  die Addition an die 4-Position richtig vorhergesagt werden, genauso wie für die härteren Nukleophile  $\text{Allyl}_2\text{Mg}$  und  $\text{Ph}_2\text{Mg}$  die 2-Addition richtig vorhergesagt werden konnte. Nur  $\text{Me}_2\text{Mg}$ , welches nach dem HSAB-Prinzip eigentlich zu den weicheren Nucleophilen gehören sollte, addierte fast ausschließlich an die 2-Position.<sup>28</sup>

Ein typisches Beispiel einer von Bräckow durchgeführten Reaktion ist in Schema 10 dargestellt. Das 4-Phenylpyridin (**17**) wurde mit TIPSOTf (**25**) aktiviert. Das so gebildete *N*-Silylpyridiniumion **47** wurde auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und mit Diethylmagnesium umgesetzt. Nach Abbruch der Reaktion mit Phosphatpuffer pH 7 und Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und Reinigung durch Säulenchromatographie über  $\text{Al}_2\text{O}_3$  der Brockmannaktivität III,<sup>31</sup> wurde **27** gereinigt und in einer Ausbeute von 90% erhalten (Schema 10).



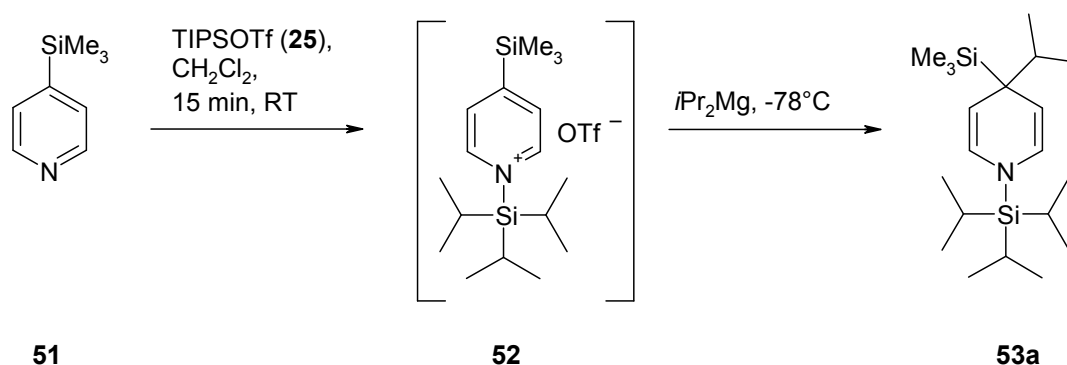
**Schema 10** Direkte Synthese der 4,4-disubstituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen nach Bräckow<sup>27</sup>

Das von Bräckow entdeckte Verfahren zur Synthese von 4,4-disubstituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen wurde von Sperger<sup>32</sup> auf 4-substituierte Nicotinsäureester wie z.B. **48** übertragen (Schema 11). Dabei wurden bei den mit hoher Regioselektivität verlaufenden Additionen sterisch anspruchsvoller Diorganomagnesiumverbindungen an das *N*-Silylpyridiniumtriflat **49** hohe Ausbeuten an 4,4-disubstituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen erhalten. So lieferte beispielsweise  $i\text{Pr}_2\text{Mg}$  das Produkt **50** in einer Ausbeute von 91%. Durch eine Untersuchung des Rohproduktes mit Hilfe eines  $^1\text{H}$  NMR Spektrums wurde bestätigt, dass selektiv das 4-Additionsprodukt **50** gebildet worden war. Sterisch weniger anspruchsvolle Nukleophile wie  $\text{Bn}_2\text{Mg}$  und  $\text{Et}_2\text{Mg}$  zeigten eine weniger ausgeprägte Vorliebe zur Addition an die 4-Position. Durch den katalytischen Einsatz von  $\text{Cu(I)}$ -Salzen und Tetrabutylammoniumhalogenidsalzen gelang es, die C-4-Selektivität in einigen Fällen zu erhöhen.



**Schema 11** Synthese von 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydronicotinaten nach Sperger<sup>32</sup>

Im Rahmen seiner Dissertation untersuchte Sperger<sup>33</sup> weiterhin, welchen Einfluss ein sterisch anspruchsvoller Rest an der 4-Position des Pyridinringes auf die Regioselektivität der Additionsreaktion von Diorganomagnesiumverbindungen an *N*-Silylpyridiniumsalze hat. Zu diesem Zweck wurde das 4-Trimethylsilylpyridin **51** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und nach der Quarternisierung mit TIPSOTf (**25**) das intermediär gebildete *N*-Silylpyridiniumsalz **52** mit  $i\text{Pr}_2\text{Mg}$  abgefangen. Nach der Aufarbeitung wurde nur das 4-Additionsprodukt **53a** im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum des Rohproduktes nachgewiesen. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie wurde **53a** in einer Ausbeute von 34% als farbloses Öl isoliert. Erstaunlich an diesem Experiment war, dass trotz des sterischen Anspruchs sowohl der Trimethylsilylgruppe als auch des  $i\text{Pr}_2\text{Mg}$  die Addition selektiv an der 4-Position des *N*-Silylpyridiniumsalzes stattfand hatte (Schema 12).

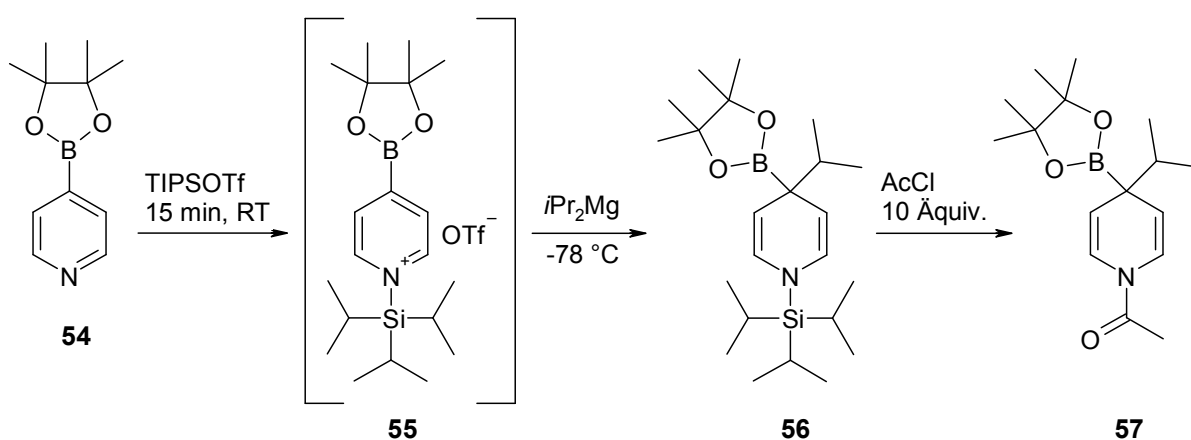


**Schema 12** Synthese eines *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins mit einem 4-Triisopropylsilylrest nach Sperger<sup>33</sup>

Außerdem hatte Sperger versucht, den 4-Pyridylboronsäurepinakolester **54** mit TIPSOTf (**25**) in das *N*-Silylpyridiniumsalz **55** zu überführen. Durch Addition von  $i\text{Pr}_2\text{Mg}$  sollte so das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **56** hergestellt werden<sup>33</sup> (Schema 13).

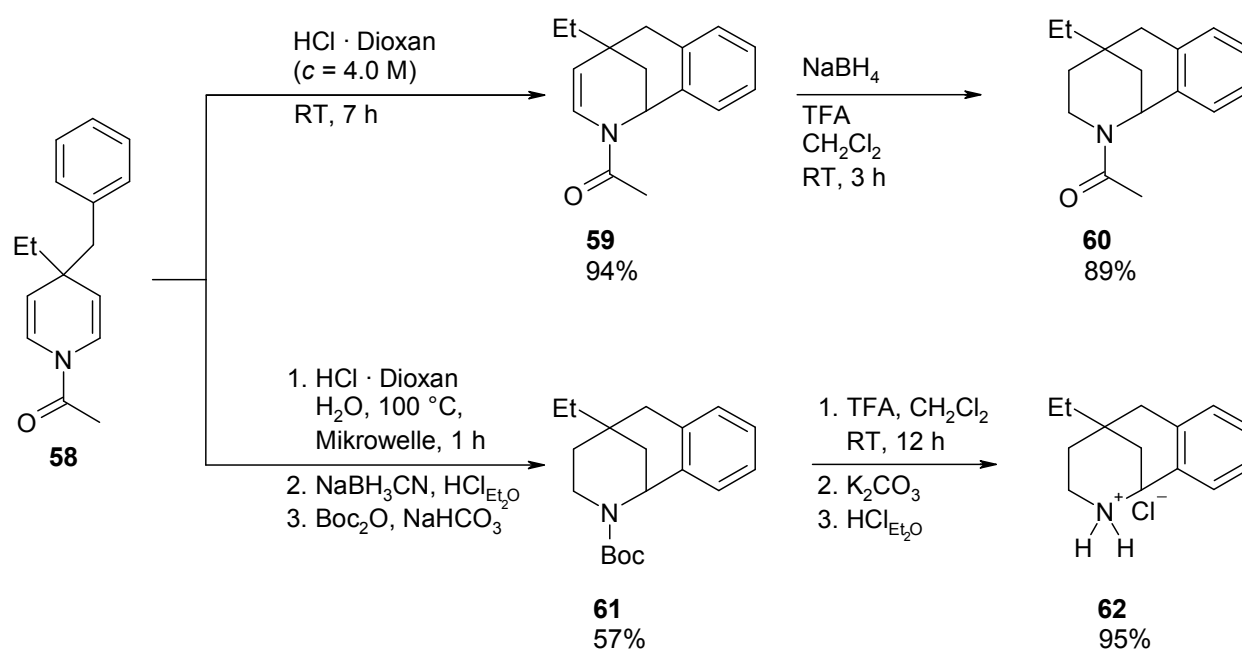


Allerdings war dieses Molekül so instabil, dass es während der Säulenchromatographie zum 4-Isopropylpyridin oxidiert wurde, und deshalb in reiner Form nicht sauber erhalten werden konnte. Durch Behandeln von *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen mit Acetylchlorid lässt sich der *N*-Silylrest gegen einen *N*-Acetylrest austauschen. Die so erhaltenen *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine sind stabiler und polarer als die *N*-Silyl-Derivate. Daher wurde das Experiment ein zweites Mal durchgeführt. Diesmal wurde jedoch durch den Zusatz eines massiven Überschusses an Acetylchlorid direkt zum Reaktionsgemisch das gebildete *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **56** zu **57** umgesetzt. Das so gebildete *N*-acetylierte Derivat **57** konnte daraufhin in einer Ausbeute von 33% isoliert werden.



**Schema 13** Synthese eines *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridins mit einem Boronsäurepinakolesterrest nach Sperger<sup>33</sup>

*N*-Silyl-1,4-dihydropyridine haben sich bereits als nützliche Synthesebausteine erwiesen. Die *N*-Acetylierung erhöht nicht nur die Stabilität der Dihydropyridine, sondern ermöglicht auch neue Reaktionen. So ist es Wanner und Schmaunz<sup>34</sup> gelungen, ausgehend von 4-Benzyl-substituierten, *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridinen 5-substituierte 7,8-Benzomorphone zu synthetisieren (Schema 14). Diese sind wegen ihrer strukturellen Verwandtschaft zu den Morphinen u.a. als potentielle Analgetika von Interesse.

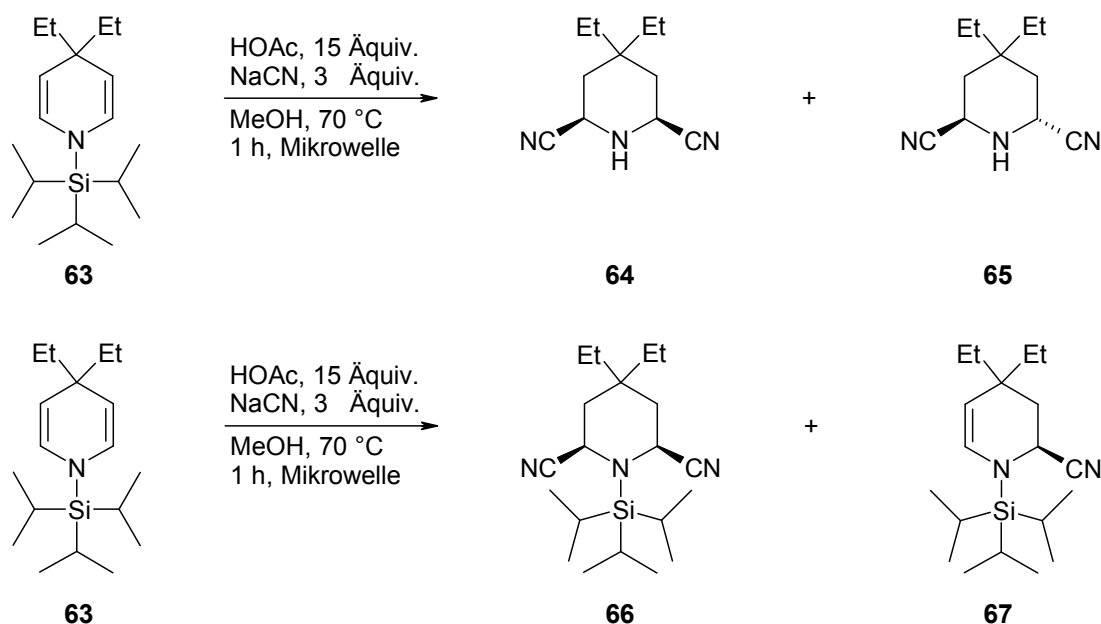


**Schema 14** Synthese 5-substituierter 7,8-Benzomorphane nach Schmaunz et al.<sup>34</sup>

Wurde das 4-Benzyl-substituierte *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **58**, dessen Umwandlung hier stellvertretend beschrieben ist, in  $\text{HCl} \cdot \text{Dioxan}$  bei Raumtemperatur gerührt, so fand eine intramolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung des Benzolkernes durch ein intermediär gebildetes *N*-Acyliminiumion statt. Das resultierende Benzomorphan **59** konnte in einer Ausbeute von 94% isoliert werden. Reduktion von **59** mit  $\text{NaBH}_4$  in TFA ergab das *N*-acetylierte Benzomorphan **60** in einer Ausbeute von 89%. Wurde die Cyclisierung von **58** in Gegenwart von 10 Äquivalenten Wasser durchgeführt, so wurde gleichzeitig die Amidbindung hydrolysiert. Zur vereinfachten Isolierung wurde das so gebildete ungeschützte Zwischenprodukt mit  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  zum sekundären Amin reduziert. Dieses wiederum wurde durch Behandeln mit Di-*tert*-butyldicarbonat und  $\text{NaHCO}_3$  zum Boc-Derivat **61** umgesetzt, das in einer Ausbeute von 57% isoliert wurde. Boc-Entschützung mit  $\text{HCl}$  in Diethylether ergab das Benzomorphan **62** als Hydrochlorid in einer Ausbeute von 95%.

Die 4,4-disubstituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine wie beispielsweise das Diethylderivat **63** stellen cyclische Divinylamine dar (Schema 15). An diese können Kohlenstoffnucleophile wie Cyanidionen addiert werden. Durch geschickte Wahl der Reaktionsbedingungen ließen sich so gezielt die 4,4-disubstituierten Piperidin-2,6-

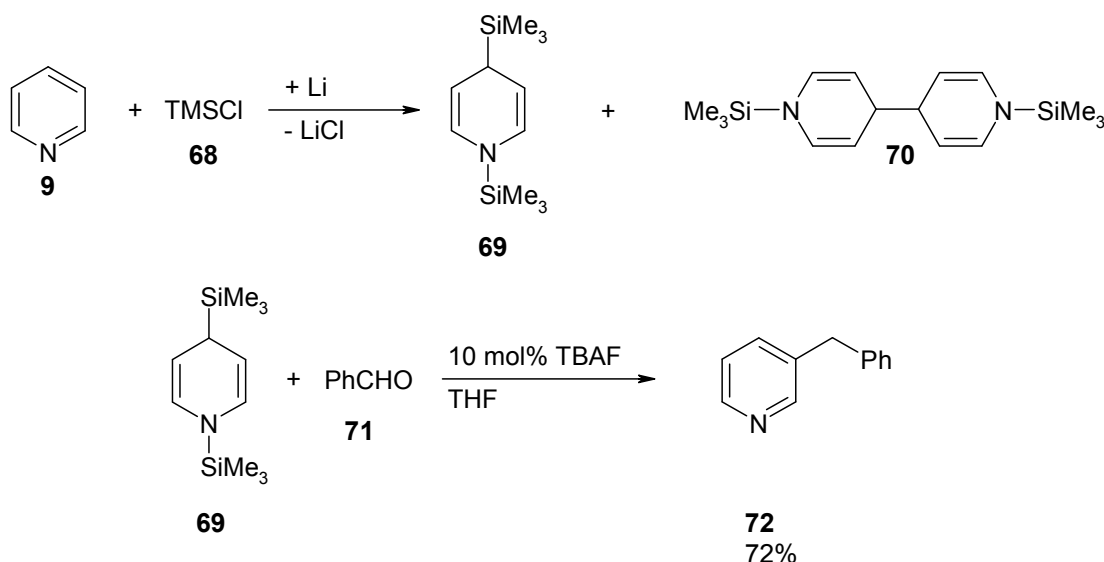
dicarbonitrile **64** und **65** oder auch die eine *N*-Silylgruppe tragenden Carbonitrile **66** und **67** darstellen (Schema 15).<sup>35</sup> Es konnte gezeigt werden, dass die Bildung von **64** und **65** thermodynamisch kontrolliert war.



**Schema 15** Synthese von 4,4-disubstituierten Piperidin-2,6-dicarbonitrilen und Piperidin-2-carbonitrilen nach Schmaunz<sup>35</sup>

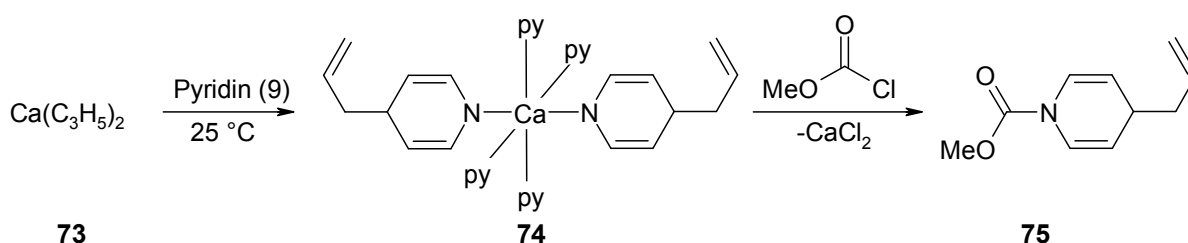
## 1.5 Andere Verfahren zur Aktivierung von Pyridinen

Ein weiteres Verfahren zur Aktivierung von Pyridinen wurde von R. A. Sulzbach vorgestellt.<sup>36</sup> Durch eine reduktive Silylierung von Pyridin (**9**) mit einer Dispersion von Lithium in Gegenwart eines Überschusses an Chlortrimethylsilan **68** wurde das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **69** synthetisiert. Für die Reaktion, die schon unter 0 °C bereitwillig abläuft, ist ein polares Lösungsmittel wie THF erforderlich. An der Bildung des Dimers **70** als Nebenprodukt lässt sich erkennen, dass der Reaktion offenbar ein radikalischer Mechanismus zugrunde liegt. In Gegenwart von Elektrophilen wie Benzaldehyd **71** reagiert die Verbindung **69** als cyclisches Divinylamin und addiert Aldehyde in der 3-Position. Nach wässriger Aufarbeitung wurde das 3-substituierte Pyridin **72** in guten Ausbeuten erhalten.<sup>37</sup>



**Schema 16** Reduktive Silylierung von Pyridin nach Sulzbach<sup>36</sup>

Für die Aktivierung von Pyridinen werden typischerweise Carbonsäurechloride und, Chlorameisensäureester eingesetzt. Daneben werden Pyridin und Pyridinderivate vereinzelt auch durch Komplexierung mit Metallverbindungen aktiviert. Die Gruppe um Okuda et al.<sup>38</sup> entdeckte, dass eine selektive Übertragung der Allylliganden des Bis(allyl)calciums **73** auf die 4-Position von Pyridin und anderen 4-Alkylpyridinen möglich ist (Schema 17). So reagierte Bis(allyl)calcium **73** bei 25 °C in einem Überschuss an Pyridin (**9**) zu dem Komplex **74**. Diese Verbindung konnte isoliert und ihre Struktur durch Röntgenstrukturanalyse zweifelsfrei bestätigt werden. Wurde **74** mit Chlorameisensäuremethylester umgesetzt, so wurde dabei, wie die <sup>1</sup>H NMR-spektroskopische Verfolgung des Reaktionsverlaufes ergab, quantitativ der entsprechende Dihydropyridinderivat **75** gebildet. In analoger Weise ließ sich **74** auch mit TMSCl zu einem *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin umsetzen.



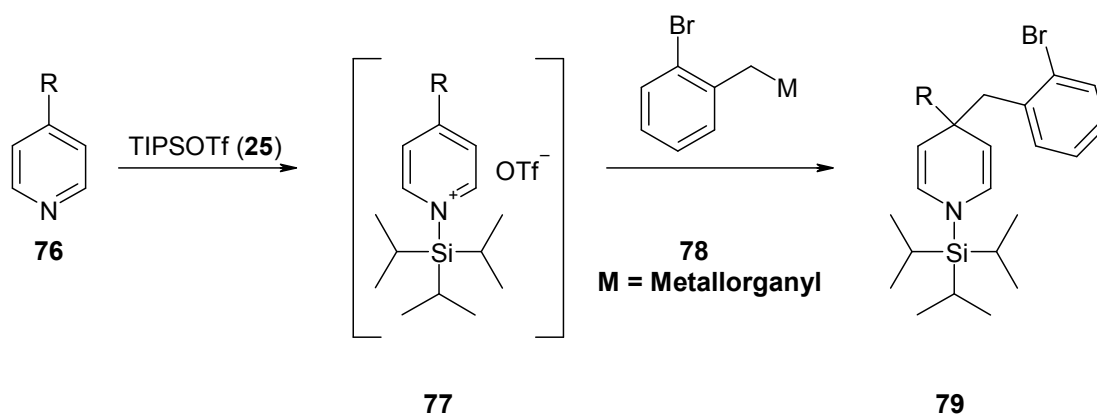
## 2 Zielsetzung

### 2.1 Synthese 4,4-disubstituierter *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine

Grundlegendes Ziel dieser Arbeit war es, das Verfahren zur Synthese von 4,4-disubstituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen weiter auszubauen. Häufig waren bei Bräckow, Sperger und Schmaunz die eingeführten Substituenten in der 4-Position Kohlenwasserstoffe. Synthesen von 4,4-disubstituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen mit einem Trimethylsilyl-,<sup>33</sup> Boronsäurepinakolester-<sup>33</sup> oder *para*-Methoxybenzylrest<sup>34</sup> als 4-Substituenten waren die Ausnahme. Aufbauend auf den Arbeiten meiner Vorgänger sollte versucht werden, weitere heteroatom-haltige Substituenten einzuführen. Dadurch sollten weitere Funktionalisierungen der 4,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridine möglich werden.

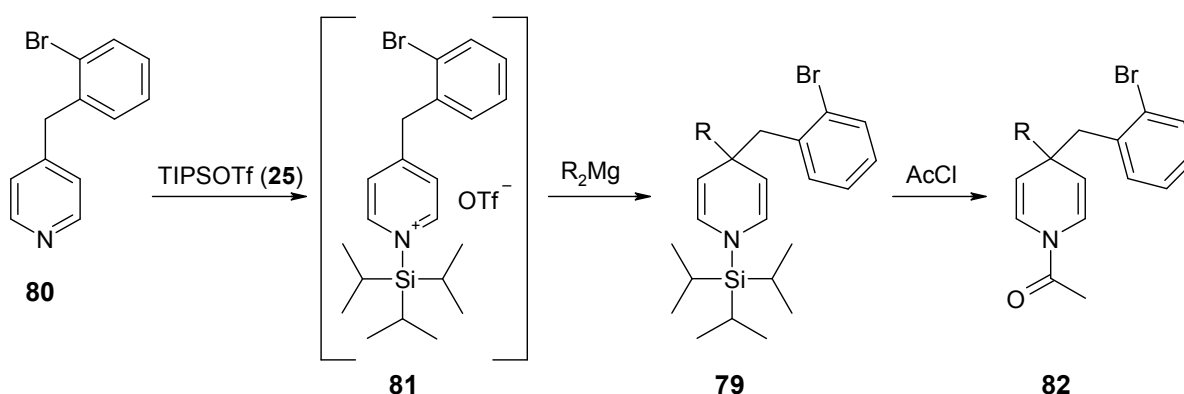
#### 2.1.1 Synthese 4-(2-Brombenzyl)-substituierter *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine

Zu diesem Zweck sollte eine Methode zur Synthese von 4-(2-Brombenzyl)-substituierten Dihydropyridinen erschlossen werden, um diese dann für die Synthese auch wesentlich komplexerer Verbindungen einsetzen zu können. Prinzipiell gibt es zwei verschiedene Wege, um auf der Basis der von Bräckow gefundenen Methode zur Synthese 4,4-disubstituierter *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine zu den 4-(2-Brombenzyl)-substituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen **79** zu gelangen. Beide Wege unterscheiden sich in der Reihenfolge, in der das 2-Brombenzyl-substituierte *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **79** aufgebaut wird. Im ersten Fall geht man von einem 4-substituierten Pyridin **76** aus, das den 2-Brombenzylrest noch nicht enthält. Dieses wird im darauf folgenden Schritt mit TIPSOTf (**25**) aktiviert. Das *N*-Silylpyridiniumion **77** soll dann mit einem 2-Brombenzylorganometallreagenz **78** zu **79** umgesetzt werden (Schema 18). Dabei stellt die selektive Synthese des metallorganischen Reagenzes **78** eine besondere Herausforderung dar.



**Schema 18** Synthese 4-(2-Brombenzyl)-substituierter *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine mit einem 2-Brombenzylorganometallreagenz

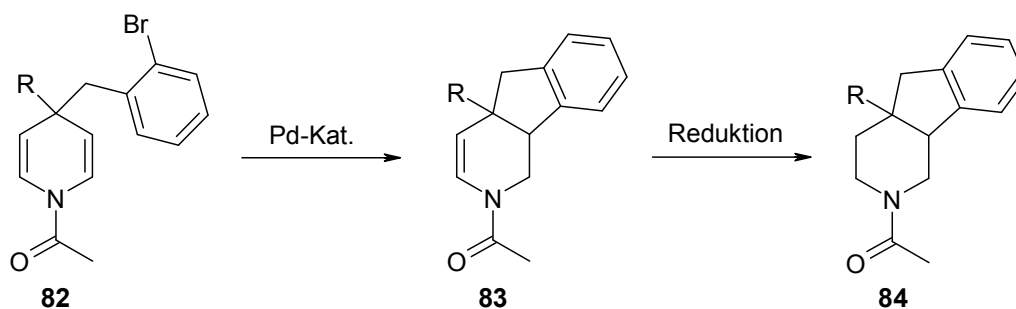
Im anderen Fall geht man von einem geeigneten Brom-substituierten Benzylpyridin **80** aus, welches das Bromatom bereits in der Seitenkette trägt. Dieses soll in analoger Weise mit TIPSOTf (**25**) aktiviert werden. An das so erzeugte *N*-Silylpyridiniumion **81** soll anschließend ein Diorganomagnesiumreagenz addiert werden. Das benötigte Brombenzylpyridin **80** muss dann seinerseits erst synthetisiert werden. Durch Acetylierung von **79** sollte **82** zugänglich sein (Schema 19).



**Schema 19** Synthese 4-(2-Brombenzyl)-substituierter *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine ausgehend von 4-(2-Brombenzyl)pyridin

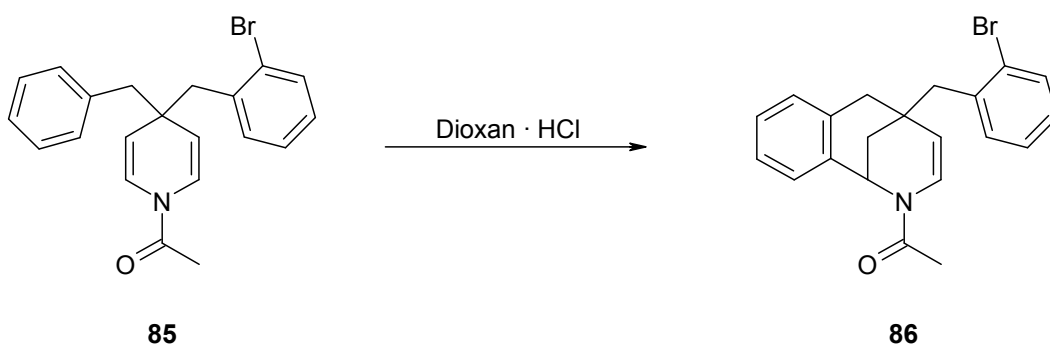
In der Vergangenheit war es bereits gelungen, Benzylmagnesiumorganyle effizient an *N*-Silylpyridiniumionen zu addieren. Eine Bromsubstitution am Benzolkern des Benzylsubstituenten wurde aus zwei Gründen als nützlich angesehen. Zum einen können Halogensubstituenten selbst die Protein-Ligand-Bindungs-Affinität eines potentiellen Wirkstoffkandidaten positiv beeinflussen.<sup>39,40,41,42</sup> Zum anderen ermöglicht der Bromsubstituent weitere Derivatisierungen, allen voran Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen.<sup>43</sup>

Mit Hilfe solcher Reaktionen sollte versucht werden auf der Basis von **82** anellierte Ringsysteme wie die *N*-acylierten 9a-substituierten Tetrahydro-3-azafluorene **83** zu synthetisieren. Nach Reduktion der Enamiddoppelbindung in **83** könnten die entsprechenden *N*-acylierten 9a-substituierten Hexahydro-3-azafluorene **84** erhalten werden (Schema 20).



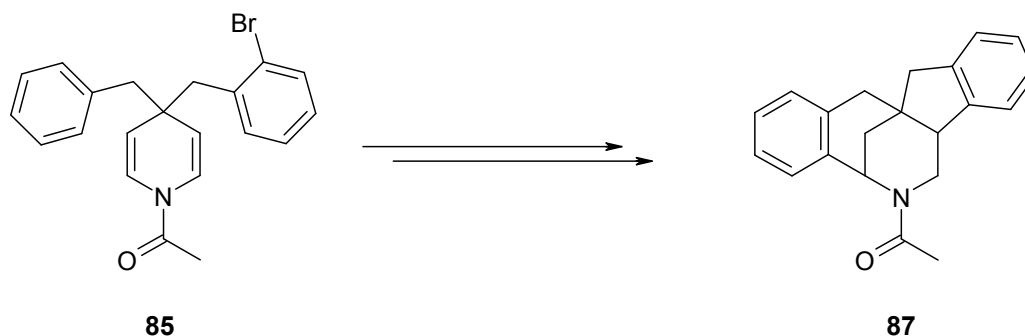
**Schema 20** Aufbau von *N*-acylierten, 9a-substituierten Tetrahydro-3-azafluorenylen und Hexahydro-3-azafluorenylen

Eine weitere Aufgabenstellung bestand darin, verbrückte, polycyclische Systeme zu synthetisieren. Dazu sollten ausgehend von 4-(2-Brombenzyl)-substituierten *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridinen wie z.B. **85** nach der Methode von Schmaunz<sup>34</sup> durch Friedel-Crafts-Alkylierung Brombenzyl-substituierte 7,8-Benzomorphone wie **86** synthetisiert werden (Schema 21).



**Schema 21** Synthese von 7,8-Benzomorphanen mit Brombenzylrest auf der Basis Brombenzyl-substituierter *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine

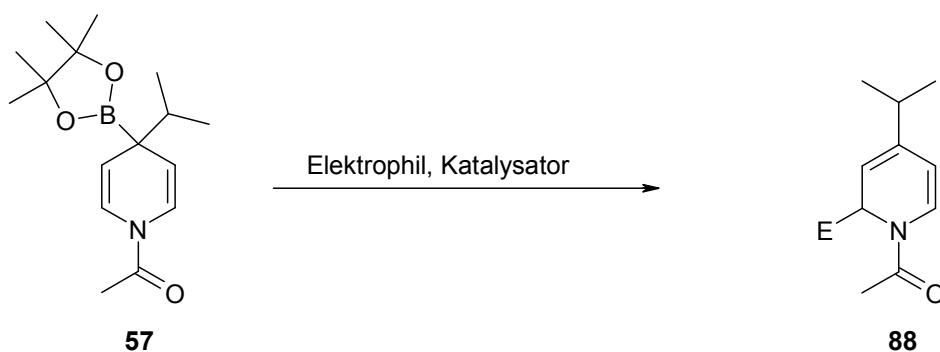
Eine zusätzliche Herausforderung wäre, die Friedel-Crafts-Reaktion und die Pd-katalysierte Reaktion so geschickt hintereinander in einer Abfolge von Reaktionen zu kombinieren, dass der Polycyclus **87** wie in Schema 22 skizziert, dargestellt werden könnte.



**Schema 22** Kombination von Pd-Kupplung und Friedel-Crafts Reaktion zur Synthese von **87**

## 2.2 *N*-Silyl- und *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine mit Bor- oder Silicium-Partialstruktur

Im Rahmen des oben beschriebenen Ziels, neue Reaktionen zur Derivatisierung 4,4-disubstituierter *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine zu finden, war es ein weiteres Ziel dieser Arbeit, den Zugang zu der von Sperger synthetisierten Verbindung **57** und möglichst auch der noch nicht beschriebenen Verbindung **56** zu optimieren und diese 1,4-Dihydropyridine für Folgereaktionen nutzbar zu machen. Da die 1,4-disubstituierten Dihydropyridine **57** und **56** auch jeweils eine Allylboronat-Partialstruktur enthalten, lag es nahe, die sehr empfindlichen und sehr reaktiven Verbindungen **57** und **56** auf ihr Verhalten gegenüber Elektrophilen zu untersuchen. Im Jahr 2002 wurde die Lewis-Säure-katalysierte Addition von Allylboronaten an Aldehyde unter milden Bedingungen publiziert.<sup>44</sup> Durch die Anwendung einer solchen Methode sollte versucht werden, z.B. die Verbindung **57** in ein 1,2-Dihydropyridin **88** zu überführen (Schema 23).

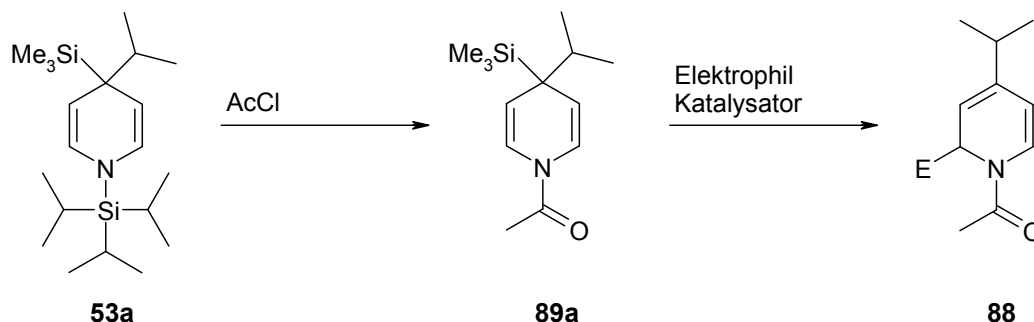


**Schema 23** Synthese von 1,2-Dihydropyridinen

Eine Alternative zu den Boronsäurederivaten **57** und **56** wären die analogen Verbindungen wie z.B. **53a** und **89a** mit einem Trimethylsilylrest anstelle des

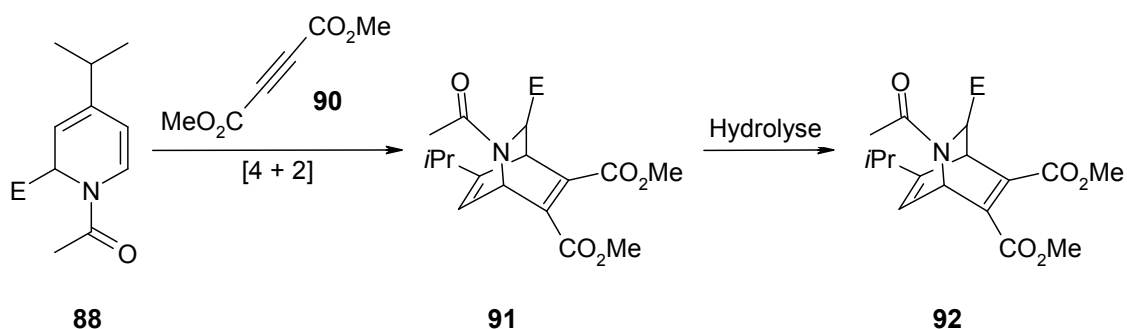


Pinakolboronsäureesters (Schema 24). Auch an den Verbindungen **53a** und **89** sollte untersucht werden, inwieweit deren Allylsilan-Partialstruktur mit Elektrophilen reagiert, um 1,2-Dihydropyridine **88** zu erzeugen (Schema 24).



**Schema 24** Synthese von 1,2-Dihydropyridinen

Die so erhaltenen 1,2-Dihydropyridine **88** sollten ihrerseits wiederum Reaktionen<sup>45</sup> mit Dienophilen eingehen. Mit Dimethylacetylendicarboxylat<sup>46</sup> **90** beispielsweise sollten 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octa-5,7-diene **91** gebildet werden. Diese stellen wertvolle Intermediate in der Synthese von Alkaloiden und in der Medizinalchemie dar. Interessant erschienen die Cycloadditionsprodukte **91** und **92** vor dem Hintergrund der darin enthaltenen Teilstruktur der  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA). Solche Verbindungen kämen als Grundkörper zur Synthese potentieller GABA-Uptake Inhibitoren in Betracht (Schema 25).



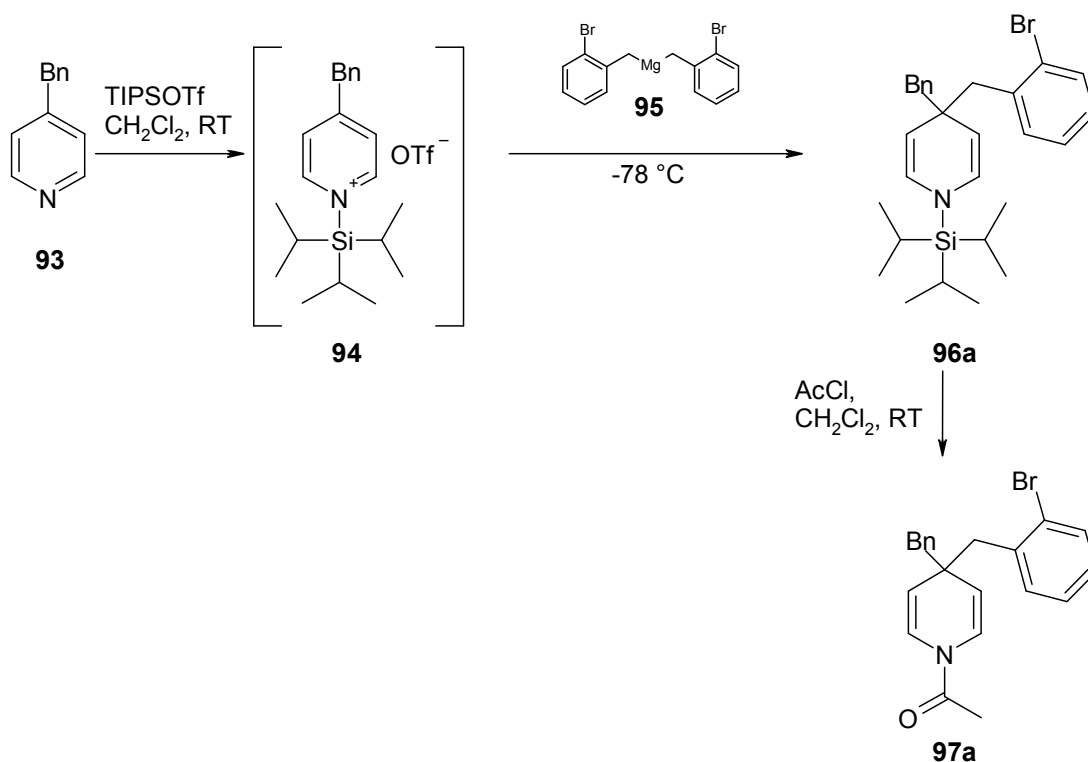
**Schema 25** Synthese polycyclischer  $N$ -Heterocyclen auf der Basis von 1,2-Dihydropyridinen



### 3 Theoretischer Teil

#### 3.1 4-(2-Brombenzyl)-4,4-*N*-Silyl-1,4-dihydropyridine

Wie bereits in der Zielsetzung erwähnt, können 4-(Brombenzyl)-substituierte Dihydropyridine interessante Bausteine für organische Synthesen sein. Diese sollten basierend auf der von Bräckow<sup>27</sup> entwickelten Methode zur Synthese 4,4-disubstituierter *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine synthetisiert werden und einen 2-Brombenzylrest in der 4-Position enthalten. Zu diesem Zweck wurde das kommerziell erhältliche 4-Benzylpyridin (**93**) als Edukt ausgewählt. Dieses sollte mit TIPSOTf quarternisiert werden, so dass das *N*-Silylpyridiniumsalz **94** gebildet würde. Der zweite Rest in der 4-Position, ein 2-Brombenzylrest, sollte in der Folge durch ein 2-Brom-funktionalisiertes Dibenzylmagnesiumreagenz **95** eingeführt werden. Das dadurch gebildete *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin mit einem 2-Brombenzylrest **96a** sollte dann durch Behandeln mit Acetylchlorid in das *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **97a** überführt werden (Schema 26).

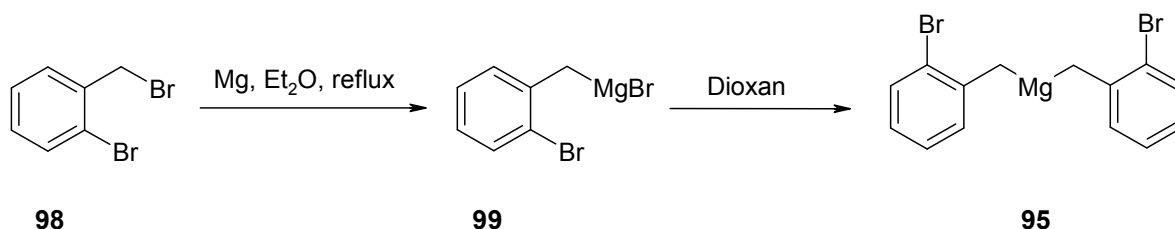


**Schema 26** Geplante Synthese eines 2-Brom-substituierten 1,4-Dihydropyridins mit einem 2-Brom-funktionalisierten Diorganomagnesiumreagenz

### 3.2 Addition von Magnesiumorganen des 2-Brombenzylbromids an *N*-Silylpyridiniumionen

Um die in Schema 26 dargestellte Reaktionssequenz durchführen zu können, musste zunächst ein Diorganomagnesiumreagenz **95** synthetisiert werden. Diese Aufgabe wurde anfangs als nicht so schwer erachtet, da die Synthese der zu Grunde liegenden Grignardverbindung 2-Brombenzylmagnesiumbromid (**99**) aus 2-Brombenzylbromid (**98**) in der Literatur<sup>47</sup> beschrieben ist (Schema 27). Die Synthese des noch nicht beschriebenen Diorganomagnesiumreagenzes Bis(2-brombenzyl)magnesium (**95**) dagegen erwies sich dann als unerwartet schwierig.

Zunächst wurde jedoch aus gleichen Teilen 2-Brombenzylbromid (**98**) und Magnesiumspänen nach der genannten Literatur<sup>47</sup> das Grignardreagenz **99** hergestellt, wobei eine halbmolare Lösung gebildet wurde. Diese wurde titriert<sup>48</sup> und dann nach der Literatur<sup>27</sup> mit 1.1 Äquivalenten Dioxan versetzt, um das Magnesiumbromid auszufällen. Dabei fiel wie erwartet ein Niederschlag aus (Schema 27).



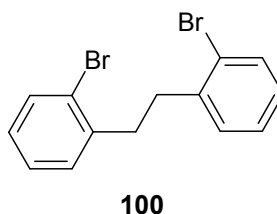
**Schema 27** Synthese der Grignardverbindung und Versuch zur Synthese der Diorganomagnesiumverbindung **95**

Nach der Filtration mit einer Schlenkfritte wurde der Gehalt an Diorganomagnesiumverbindung **95** zu 0.07 mol/L titriert. Wenn man bedenkt, dass ein Diorganomagnesiumreagenz vorliegt, bei dem nur einer von zwei nukleophilen Resten übertragen werden kann, so standen sogar nur noch 0,035 mol/L zur Verfügung.<sup>49</sup> Mit einem so stark verdünnten Reagenz würde die Reaktionsgeschwindigkeit stark herabgesetzt, da es zu einer erheblichen Verdünnung des Reaktionsansatzes kommen würde. Als die Schlenkfritte zur Reinigung zerlegt wurde und der Filterkuchen mit der Luft in Kontakt kam, begann sich dieser in der

Fritte heftig zu erwärmen. Daraus konnte geschlossen werden, dass das Magnesiumorganyl mit dem Magnesiumbromid zusammen ausgefallen war, und das Magnesiumorganyl bei Kontakt mit der Luft reagiert hatte.

Da es mit der mir vertrauten Methode nach Bräckow<sup>27</sup> zunächst nicht möglich war, ein Diorganomagnesiumreagenz **95** herzustellen, wurde entschieden, zunächst das Grignardreagenz **99** anstelle des Diorganomagnesiumreagenzes mit dem *N*-Silylpyridiniumsalz des 4-Benzylpyridins **94** umzusetzen, ähnlich wie Bräckow seinerzeit seine ersten Versuche unternahm (Tabelle 1). Dabei wurde zunächst in Kauf genommen, dass die anwesenden Chloridionen die Ausbeute verringern.

Nach wässriger Aufarbeitung der Reaktionsansätze stellte sich die chromatographische Trennung des *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins **96a** von den Nebenprodukten der Grignardreaktion durch Säulenchromatographie über Aluminiumoxid der Brockmann-Aktivität III wegen ihrer ähnlichen Polarität als schwierig heraus. Im Wesentlichen stört das Homokupplungsprodukt des Grignardreagenzes, das 1,2-Bis(2-bromphenyl)ethan<sup>50</sup> (**100**) (Abbildung 3), das entstanden war.

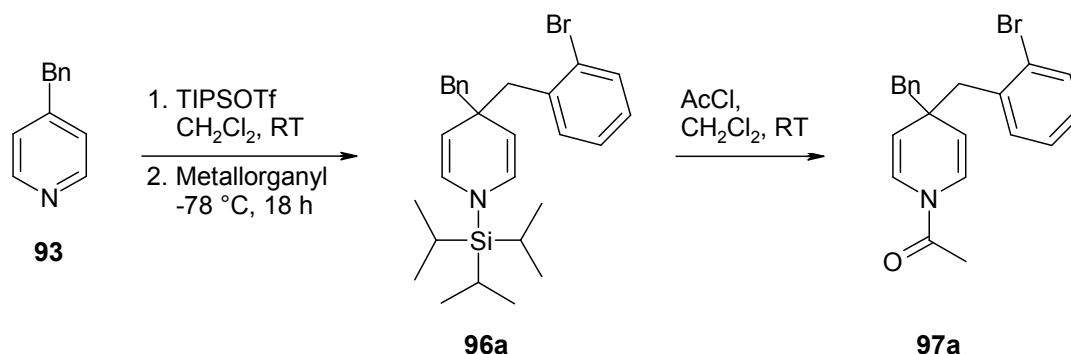


**Abb. 3** Homokupplungsprodukt des Grignardreagenzes

Zwar können die *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine über Aluminiumoxid durch Säulenchromatographie gereinigt werden, dennoch stellen die *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine empfindliche Verbindungen dar, und bei jeder Säulenchromatographie ging etwas an Dihydropyridin verloren. In einem zweiten Experiment löste ich nach der wässrigen Aufarbeitung und Trocknung das Rohprodukt mit dem *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin wieder in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und acetylierte es mit Acetylchlorid, um ein stabileres Derivat des Dihydropyridins zu erhalten, und um die Reinigung zu erleichtern. Das *N*-Acyl-1,4-dihydropyridin **97a** unterscheidet sich in seiner Polarität von den Nebenprodukten der Grignardreaktion beträchtlich und kann über Kieselgel gereinigt werden. Kieselgel besitzt eine wesentlich höhere Trennleistung als Aluminiumoxid der Brockmann-Aktivitätsstufe III. Diese so durchgeführte Reaktionssequenz ergab eine Gesamtausbeute von 40% (Tab. 1, Eintrag 1).

Da die gewohnte Synthese eines Diorganomagnesiumreagenzes **95** nicht funktionierte und mit dem Grignardreagenz **99** nur eine geringe Ausbeute erzielt worden war, wurden noch andere metallorganische Reagenzien ausprobiert, in der Hoffnung, eine höhere Ausbeute an **96a** und **97a** zu erzielen. Die Menge des Metallorganyls wurde bei all diesen Versuchen so eingestellt, dass immer vier nucleophile Reste je *N*-Silylpyridiniumion zur Verfügung standen.

**Tab. 1** Addition von 2-Brombenzylmagnesium-Reagenzien an *N*-Silylpyridiniumionen des 4-Benzylpyridins



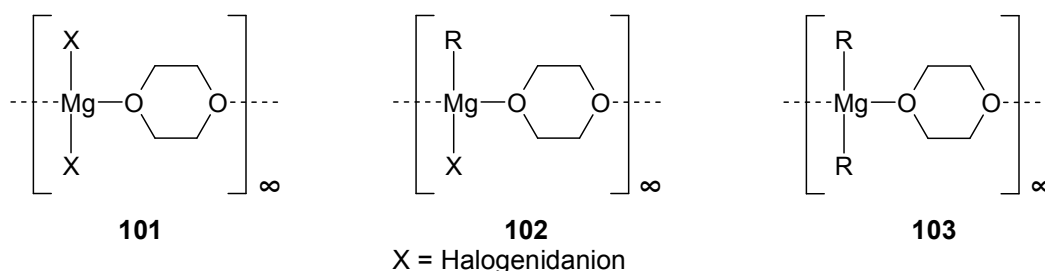
Eintrag	Zusätze	Metallorganyl	Ausbeute <b>97a</b> (%) <sup>a)</sup>
1	-	(2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub> MgBr	40
2	LiCl, ZnCl <sub>2</sub> , Mg	((2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Zn	-
3	PhLi	[((2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub> )Ph <sub>2</sub> ]MgLi + LiBr	35
4	THF	((2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Mg	48
5	Dioxan <sup>b)</sup>	((2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Mg	37
6	Dioxan <sup>c)</sup>	((2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Mg	43
7	Dioxan <sup>d)</sup>	((2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Mg	61

<sup>a)</sup> Isolierte Ausbeute. <sup>b)</sup> Es wurden 10 Äquivalente Dioxan in situ verwendet. <sup>c)</sup> Es wurden 0.5 Äquivalente Dioxan in situ verwendet. <sup>d)</sup> Das Diorganomagnesiumreagenz wurde separat hergestellt und vom MgBr<sub>2</sub> abfiltriert.

Mit einem nach einer Vorschrift von Knochel hergestelltem Dibenzylzinkreagenz<sup>51</sup> wurde keine Ausbeute des gewünschten Moleküls gefunden (Tab. 1, Eintrag 2). Magnesiats-Komplexe, abgeleitet aus Grignardverbindungen und Lithiumorganylen, sind für ihre gesteigerte Nucleophilie bei verminderter Basizität bekannt.<sup>52</sup> Eine gesteigerte Nucleophilie könnte bei der Addition an ein *N*-Silylpyridiniumion zu höheren Ausbeuten führen. Es wurde jedoch nur eine Ausbeute von 35% erhalten (Tab. 1, Eintrag 3).

Da in der Vergangenheit Diorganomagnesiumreagenzien die höchsten Ausbeuten ergaben, wurde nach einer alternativen Methode gesucht, um das wesentlich reaktivere Diorganomagnesiumreagenz Bis(2-brombenzyl)magnesium (**95**) auf einem anderen Wege als durch Dioxanfällung zu erzeugen. Eine solche Alternative ist die Fällung mit THF. Versetzt man Grignardlösungen in Et<sub>2</sub>O, welche aus Alkyljodiden synthetisiert wurden, mit THF, so wird das Magnesiumjodid als [Mg(THF)<sub>6</sub>]I<sub>2</sub> Komplex ausgefällt.<sup>53,54</sup> Dadurch wird das Schlenk-Gleichgewicht ähnlich wie bei der Fällung mit Dioxan auf die Seite der Diorganomagnesiumverbindung verschoben. Das dafür benötigte 2-Brombenzyljodid wurde aus dem entsprechenden Bromid durch Finkelsteinreaktion erzeugt.<sup>55</sup> Aus dem 2-Brombenzyljodid wurde dann mit Magnesium in Et<sub>2</sub>O ein Grignardreagenz erzeugt und mit THF versetzt. Mit dem auf diesem Wege dargestellten Diorganomagnesiumreagenz wurde wieder versucht, das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **96a** bzw. **97a** zu synthetisieren. Das <sup>1</sup>H NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte, dass die Umsetzung zum *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin beträchtlich gestiegen war. Nach der gewohnten Acetylierung des rohen *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins wurde das *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **97a** in eine Ausbeute von 48% isoliert (Tab. 1, Eintrag 4). Von nun an war klar, dass in irgendeiner Weise ein Diorganomagnesiumreagenz eingesetzt werden musste. Das Verfahren über das 2-Brombenzyljodid war jedoch auch nicht ideal, da das Diorganomagnesiumreagenz ebenfalls nur in einer Konzentration 0.12 M erhalten wurde. Daher kehrte ich zu den Anfängen meiner Versuche zurück. Aus der Beobachtung, dass das Präzipitat aus der Fällung mit Dioxan heftig mit der Luftfeuchtigkeit reagierte, konnte geschlossen werden, dass im Niederschlag eine Organomagnesiumverbindung enthalten war, die mit der Luft reagierte. Möglicherweise würde dieses jedoch auch mit *N*-Silylpyridiniumionen reagieren.

In einem Bericht von Langer und Mitarbeitern wurde beschrieben, dass die polymeren Addukte von Grignardreagenzien mit Dioxan durch einen Überschuss an Dioxan wieder in kleinere, lösliche Fragmente depolymerisiert werden können.<sup>56</sup> Dioxan kann sowohl als einzähniger Ligand als auch als zweizähniger Ligand Magnesiumionen koordinieren. Bei der Zugabe von Dioxan zu einem Grignardreagenz RMgX in Et<sub>2</sub>O werden zunächst die polymeren Addukte **101** und **102** ausgefällt (Abbildung 4).



**Abb. 4** Kettenartige Strukturen nach Zusatz von Dioxan zu Grignardreagenzien in Et<sub>2</sub>O

Bei einem 1:1 Verhältnis von Dioxan zu Magnesium wird auch **103** ausgefällt. Bei einer weiteren Zugabe von Dioxan werden die polymeren Ketten von **103** wieder in kürzere Einheiten depolymerisiert. Dadurch wird das Diorganomagnesiumreagenz „R<sub>2</sub>Mg“ wieder löslich und kann von den anderen Komponenten abfiltriert werden. Wenn zudem **102** eine höhere Löslichkeit aufweist als **101**, so disproportioniert **102** zu schwerlöslichem **101** und **103**. Dabei hängt die Menge an Dioxan, welche benötigt wird um die Löslichkeit wieder zu erreichen, vom Rest R ab.

Die Diorganomagnesiumverbindungen, welche in der Vergangenheit für die Alkylierung von *N*-Silylpyridiniumsalzen verwendet worden waren, wurden normalerweise mit 1.1 Äquivalenten an Dioxan aus den entsprechenden Grignardverbindungen hergestellt.<sup>27</sup>

Wenn die Fällungsreaktion im Falle des Grignardreagenzes **99** mit einem genügend großen Überschuß an Dioxan durchgeführt würde, so würden möglicherweise die polymeren Addukte zwischen dem Dioxan und dem Grignardreagenz wieder depolymerisiert. Aus diesem Grund wurde das Grignardreagenz zum 4-Benzylsubstituierten *N*-Silylpyridiniumion **94** gegeben und unmittelbar darauf mit Dioxan versetzt, um das Bis(2-brombenzyl)magnesium (**95**) in situ herzustellen. Die resultierende Ausbeute an *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **97a** war 37%, wenn 10 Äquivalente Dioxan eingesetzt wurden (Tab. 1, Eintrag 5). Wurden jedoch 0.5 Äquivalente Dioxan für die Fällung verwendet, so konnte das *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **97a** in 43% Ausbeute isoliert werden (Tab. 1, Eintrag 6).

Auf der Grundlage dieser Beobachtung wurde die Fällungsreaktion mit dem Grignardreagenz **99** in Schema 27 noch einmal mit 0.5 Äquivalenten Dioxan



durchgeführt. Es wurde ein gut filtrierbares Reagenz erhalten, welches sich zu 0.47 M titrieren ließ. Das Besondere an diesem Reagenz war allerdings, dass es sich bei der Addition an *N*-Silylpyridiniumionen ganz ähnlich verhielt, wie das zuvor aus dem 2-Brombenzylidiodid durch Fällung von  $\text{Mg}[(\text{THF})_6]\text{I}_2$  erzeugte Diorganomagnesiumreagenz (Tab. 1, Eintrag 4). Mit dem mit nur 0.5 Äquivalenten Dioxan hergestellten Diorganomagnesiumreagenz wurde das *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin in einer Ausbeute von 61% erhalten (Tab. 1, Eintrag 7). Diese Ausbeute war damit sogar noch etwas besser als die, die mit dem Reagenz aus der Fällung von  $\text{Mg}[(\text{THF})_6]\text{I}_2$  (Tab. 1, Eintrag 4) erhalten worden war. Offenbar ist es bei der Fällungsreaktion tatsächlich so, wie Langer<sup>56</sup> es beschreibt, dass zuerst die Verbindungen **101** und **102** aus der Lösung ausfallen, so dass zunächst **103** in Lösung bleibt. Da sich das von mir erzeugte Reagenz auch ähnlich verhielt wie das mit Hilfe der THF-Fällung<sup>53</sup> dargestellte, verwende ich hier in Anlehnung an die Diorganomagnesiumverbindungen den Begriff Bis(2-brombenzyl)magnesium, obwohl die tatsächliche Struktur der Verbindung **95** in Lösung unbekannt bleibt.

Traditionell wurden die Diorganomagnesiumreagenzien für die Addition an *N*-Silylpyridiniumionen aus einmolaren Lösungen der Grignardreagenzien hergestellt.<sup>27</sup> Das nach der Literatur<sup>47</sup> hergestellte Grignardreagenz **99** wurde mit einer Molarität von etwa 0.45 M erhalten. Es lag daher nahe zu versuchen, ein noch konzentrierteres Grignardreagenz **99**, und nach der Fällung des Halogenids, in der Folge auch ein konzentrierteres Diorganomagnesiumreagenz **95** herzustellen. Wurde die Menge des Lösungsmittels bei der Grignardsynthese und der anschließenden Fällung jedoch halbiert, so dickt der Überstand nach der Fällung zu einer klaren gallertartigen Masse ein, die weder filtriert noch zentrifugiert werden kann. Dieses Experiment machte die mögliche Anwesenheit kettenförmiger Komplexe auch auf makroskopischer Ebene experimentell anschaulich.

### 3.2.1 Addition von Bis(2-brombenzyl)magnesium an *N*-Silylpyridiniumionen zur Synthese von *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen

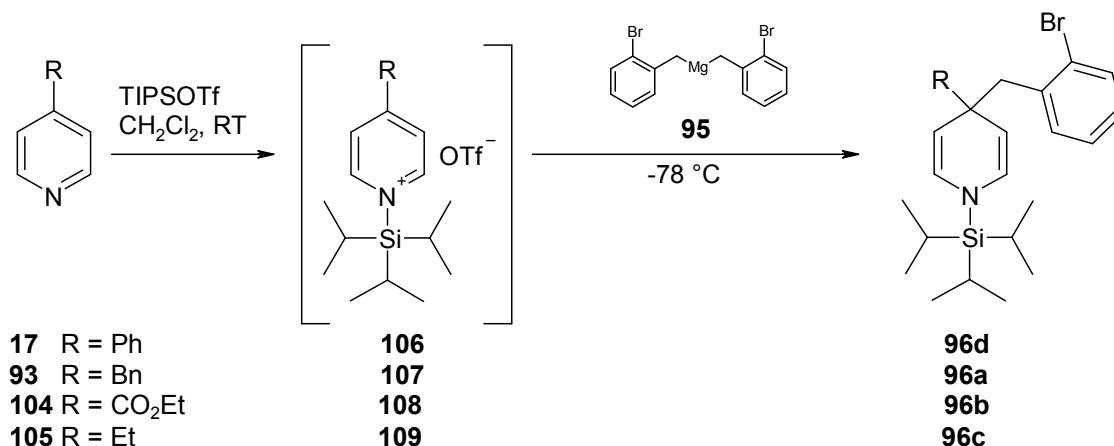
Nachdem eine Methode zur Verfügung stand, ein Bis(2-brombenzyl)magnesium Reagenz (**95**) herzustellen und es mir gelungen war, dieses an 4-Benzylpyridin (**93**) zu addieren, sollten auch andere 4-substituierte Pyridine als Edukte getestet werden, um die *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine zu isolieren. Dadurch sollte die Breite der Anwendbarkeit der Reaktion untersucht werden. Als Edukte wurden die käuflichen Pyridine 4-Phenylpyridin (**17**), 4-Benzylpyridin (**93**) Isonicotinsäureethylester (**104**) und 4-Ethylpyridin (**105**) eingesetzt. Jedes Experiment wurde zunächst so durchgeführt wie es bei Bräckow<sup>27</sup> beschrieben ist. Das bedeutet Aktivierung der Eduktpyridine durch Quarternisierung mit TIPSOTf zu den *N*-Silylpyridiniumsalzen **106-109** bei Raumtemperatur, anschließende Addition des Bis(2-brombenzyl)magnesiums (**95**) bei -78 °C und Aufarbeitung mit Phosphatpuffer pH 7. Auf diese Weise sollten nach Chromatographie über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> der Brockmannaktivität III die entsprechenden *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine isoliert werden. Auf diesem Weg ist es gelungen, die 4-substituierten Pyridine **17**, **93**, **104** und **105** in die 4,4-disubstituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine **96a-96d** zu überführen (Tabelle 2).

Bei diesen Reaktionen hingen die Ausbeute und die Regiochemie der Addition sowohl vom sterischen Anspruch als auch von den elektronischen Eigenschaften der Reaktionspartner ab. Über Bn<sub>2</sub>Mg ist bekannt, dass es mit hoher Selektivität an die 4-Position von *N*-Triisopropylsilylpyridiniumtriflaten addiert.<sup>27</sup> Tatsächlich konnten nach der Addition des Bis(2-brombenzyl)magnesium (**95**) in den <sup>1</sup>H NMR-Spektren der Rohprodukte keine 2-Additionsprodukte, jedoch die Bildung der 4-Additionsprodukte festgestellt werden.

Dennoch waren die Ausbeuten vergleichsweise gering (Tabelle 2). Die Ursache dafür war, dass die Säulenchromatographie zur Reinigung von **96d**, **96b** und **96c** mehrere Male wiederholt werden musste, um u.a. **100** zu entfernen (Tab. 2, Einträge 1, 2 und 4). Dabei können die empfindlichen *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine leicht oxidiert werden, was zu Ausbeuteverlusten führt. Die *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine sind lipophile Verbindungen. In protischen Lösungsmitteln lösen sie sich nur sehr schlecht. Methanol kann daher zum

Umkristallisieren verwendet werden. Das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **96a** wurde nach der ersten Chromatographie zusätzlich durch Umkristallisieren aus Methanol aufgereinigt (Tab. 2, Eintrag 3). Die Zersetzlichkeit der *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine kann auch am Beispiel von Verbindung **96c** verdeutlicht werden. Nach dreimaliger Säulenchromatographie wurden nur noch 8.0% Ausbeute erhalten (Tab. 2, Eintrag 4).

**Tab. 2** Addition von  $((2\text{-BrC}_6\text{H}_4)\text{CH}_2)_2\text{Mg}$  an *N*-Silylpyridiniumtriflate



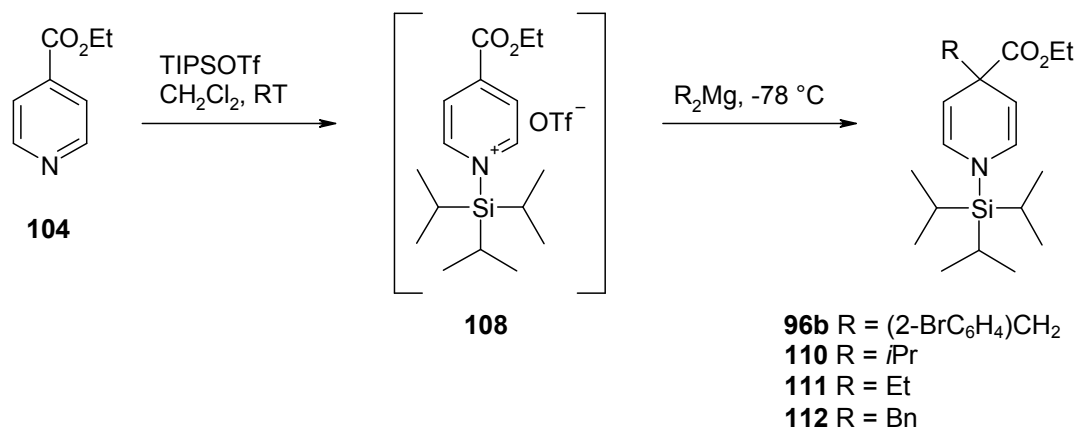
Eintrag	Pyridinderivat	R	Produkt	Ausbeute (%)
1	<b>104</b>	CO <sub>2</sub> Et	<b>96b</b>	31
2	<b>17</b>	Ph	<b>96d</b>	27
3	<b>93</b>	Bn	<b>96a</b>	8.3
4	<b>105</b>	Et	<b>96c</b>	8.0

### 3.2.2 Addition von Bis(2-brombenzyl)magnesium und anderer R<sub>2</sub>Mg an *N*-Silyl-pyridiniumionen des Isonicotinsäureethylesters

Die Verbindung **96b**, welche zusätzlich zu dem Carboxyethylrest noch den 2-Brom-substituierten Benzylrest in der 4-Position trägt, konnte nur in einer Ausbeute von 31% isoliert werden. Bei dieser Verbindung besteht die Gefahr einer Reaktion der Ethylesterfunktion des *N*-Silylpyridiniumsalzes des Isonicotinsäureethylesters mit dem Diorganomagnesiumorganyl. Allerdings ist auch bekannt, dass Grignardreagenzien bei tiefen Temperaturen nur träge mit Carbonsäureestern reagieren.<sup>57</sup> Andererseits sorgte der Carboxyethylrest für eine vergleichsweise hohe

Polarität des *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins. Dies war ein Vorteil für die Aufreinigung. In einer Reihe von Experimenten sollte überprüft werden, wie sich das Bis(2-brombenzyl)magnesium (**95**) im Vergleich zu anderen Diorganomagnesiumverbindungen addieren lässt (Tabelle 3).

**Tab. 3** Addition von  $R_2Mg$  an *N*-Silylpyridiniumionen des Isonicotinsäureethylesters



Eintrag	$R_2Mg$	Produkt	Ausbeute (%)
1	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> Mg	<b>110</b>	81
2	Et <sub>2</sub> Mg	<b>111</b>	55
3	Bn <sub>2</sub> Mg	<b>112</b>	35
4	(2-BrBn) <sub>2</sub> Mg	<b>96b</b>	31 <sup>a)</sup>

<sup>a)</sup> Entspricht Tab. 2 Eintrag 1. Zum Vergleich aufgeführt.

Nach der Quarternisierung des Isonicotinsäureethylesters (**104**) mit TIPSOTf zum *N*-Silylpyridiniumsalz **108** wurden verschiedene Diorganomagnesiumreagenzien bei -78 °C zugesetzt. Die Reaktionszeit betrug 16–18 h bei -78 °C. Alle Reaktionen wurden abgebrochen, indem die noch kalte Reaktionslösung auf Phosphatpuffer pH 7 geschüttet wurde. Dadurch sollte das Diorganomagnesiumreagenz zerstört werden, bevor es mit der Esterfunktion reagieren konnte.

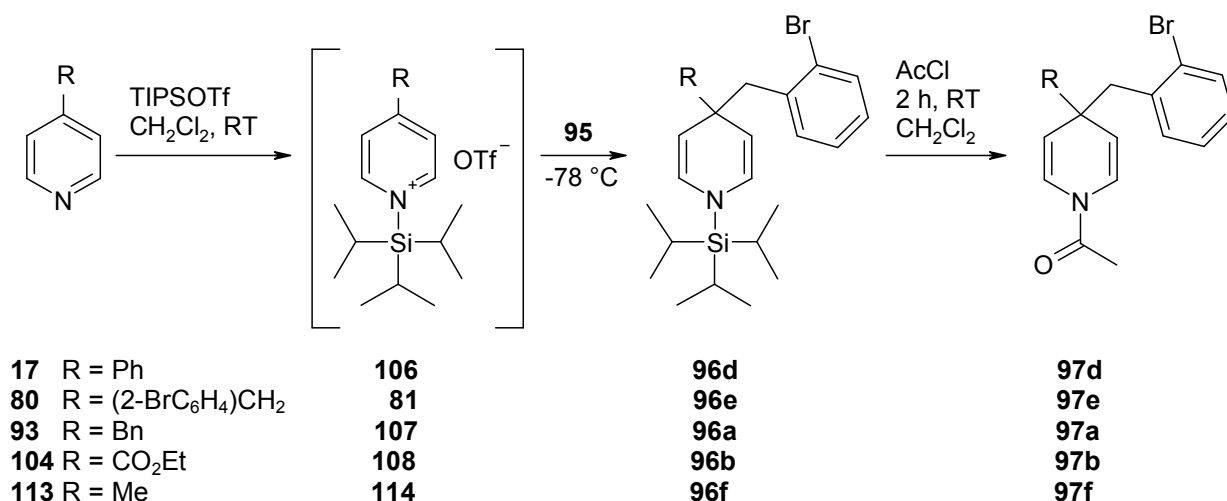
Bei den Additionsreaktionen zeigte sich dann eine gewisse Abhängigkeit der Ausbeuten von der Art des Grignardreagenzes. Mit *i*Pr<sub>2</sub>Mg wurde **104** in einer Ausbeute von 81% in das Produkt **110** überführt (Tab. 3, Eintrag 1). Das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin mit einem Ethylrest in 4-Position **111** wurde in einer Ausbeute von 55% isoliert (Tab. 3, Eintrag 2). Das <sup>1</sup>H NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte, dass offenbar die Esterfunktion des Isonicotinsäureethylesters zu etwa 30% reagiert

hatte, was die geringe Ausbeute an **111** erklärt. Das Benzylderivat **112** wurde in einer Ausbeute von 35% erhalten und das 2-Brombenzylderivat **96b** wurde nur mit 31% Ausbeute isoliert (Tab. 3, Eintrag 3 und 4). In den  $^1\text{H}$  NMR-Spektren der Rohprodukte konnten keine Hinweise auf 2-Additionsprodukte gefunden werden. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Bräckow, welcher  $i\text{Pr}_2\text{Mg}$  und  $\text{Et}_2\text{Mg}$  mit hoher Selektivität an die 4-Position von *N*-Triisopropylsilylpyridiniumtriflaten addiert hatte.<sup>27</sup>

### 3.2.3 Addition von Bis(2-brombenzyl)magnesium an *N*-Silylpyridiniumionen und Isolation der *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine

Da die Isolierung der *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine leider nur unbefriedigende Ausbeuten lieferte, wurden weitere Experimente durchgeführt, bei denen die rohen *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine nach wässriger Aufarbeitung und Trocknung als Rohprodukte mit Acetylchlorid zu den entsprechenden *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine umgesetzt wurden. Dazu wurde vorgegangen wie in Kapitel 3.14.2 am Beispiel von Verbindung **57** beschrieben. Die so erzeugten *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine waren stabiler und polarer. Dadurch konnte eine größere Vielfalt an unterschiedlich substituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen in meist größeren Ausbeuten erhalten werden (Tabelle 4). Als Edukte wurden die käuflichen Pyridine 4-Picolin (**113**), 4-Benzylpyridin (**93**), Isonicotinsäureethylester (**104**) und 4-Phenylpyridin (**17**) eingesetzt. Die Synthese des nicht kommerziell erhältlichen 4-(2-Brombenzyl)pyridins (**80**) ist in 3.4 beschrieben.

Bei diesen Versuchen wurde festgestellt, dass mit steigendem sterischen Anspruch des Restes in 4-Position des Edukt-Pyridins die Ausbeute an 4,4-disubstituierten *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridinen abnahm.

**Tab. 4** Synthese 4-Brom-substituierter *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine mit  $((2\text{-BrC}_6\text{H}_4)\text{CH}_2)_2\text{Mg}$ 

Eintrag	Pyridinderivat	R	Produkt	Ausbeute (%)
1	<b>113</b>	Me	<b>97f</b>	63
2	<b>93</b>	Bn	<b>97a</b>	61 <sup>a)</sup>
3	<b>80</b>	(2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub>	<b>97e</b>	50
4	<b>104</b>	CO <sub>2</sub> Et	<b>97b</b>	22
5	<b>17</b>	Ph	<b>97d</b>	31

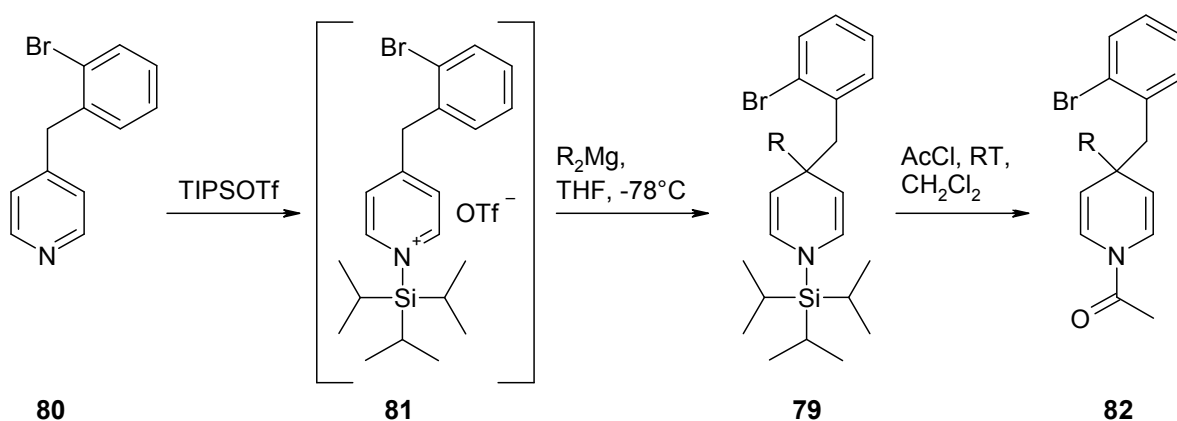
<sup>a)</sup> Zum Vergleich noch einmal aufgeführt. Entspricht Tabelle 1 Eintrag 7.

Die besten Ergebnisse wurden mit 4-Picolin (**113**) erreicht. Dieses Pyridinderivat mit einer Methyl-Gruppe als kleinsten Substituenten in der 4-Position lieferte das entsprechende Additionsprodukt **97f** in einer hohen Ausbeute. Während von diesem *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin, **97f**, eine Ausbeute von 63% erhalten wurde (Tab. 4, Eintrag 1), konnte das 4-Benzylpyridin (**93**) wie bereits erwähnt, in einer Ausbeute von 61% zum *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **97a** umgesetzt werden (Tab. 4, Eintrag 2). Wurde das 2-Brombenzyl-substituierte Pyridin **80** als Edukt eingesetzt, so wurde das besonders interessante Produkt **97e**, in dem sich zwei 2-Brombenzylreste gegenüberstehen, in einer Ausbeute von 50% isoliert (Tab. 4, Eintrag 3). Mit dem Isonicotinsäureethylester (**104**) als Startmaterial wurde das *N*-Acyl-1,4-dihydropyridin **97b** in 22% Ausbeute isoliert (Tab. 4, Eintrag 4). Das 4-Phenylpyridin (**17**) ließ sich in das *N*-Acyl-1,4-dihydropyridin **97d** in 31% Ausbeute umsetzen.

### 3.3 Addition von Diorganomagnesiumverbindungen an das *N*-Silylpyridiniumion des 2-Brombenzylpyridins

Durch die Entwicklung eines Bis(2-brombenzyl)magnesium-Reagenzes **95** und dessen Addition an *N*-Silylpyridiniumionen konnte zwar eine Reihe von *N*-Acyl-1,4-dihydropyridinen und *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen mit einem 2-Brombenzylrest in der 4-Position synthetisiert werden. Trotzdem gab es einen großen Spielraum für Verbesserungen. So war die Reindarstellung der *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine schwierig und aufwendig und die erzielten Ausbeuten waren gering. Dazu kam, dass das 2-Brombenzylmagnesium-Reagenzes **99** jeweils frisch hergestellt werden musste. Dieses wurde titriert und durch anschließende Fällungsreaktion mit Dioxan in das Bis(2-brombenzyl)magnesium (**95**) überführt und dieses wurde seinerseits wieder titriert. Da beide Reagenzien theoretisch auch zum Halogen-Metall-Austausch mit sich selbst befähigt sind, wurden sie jeweils frisch hergestellt. Diese Schritte erforderten Zeit und Geschicklichkeit.

Um aufbauend auf den 2-Brombenzyl-substituierten 1,4-Dihydropyridinen weitere Synthesen durchführen zu können, musste ein besserer Zugang zu größeren Mengen dieser Verbindungen gefunden werden. Daher wurde die Synthesestrategie geändert. Von nun an sollte von 4-[(2-Brombenzyl)pyridin] **80** ausgegangen werden (Schema 28).

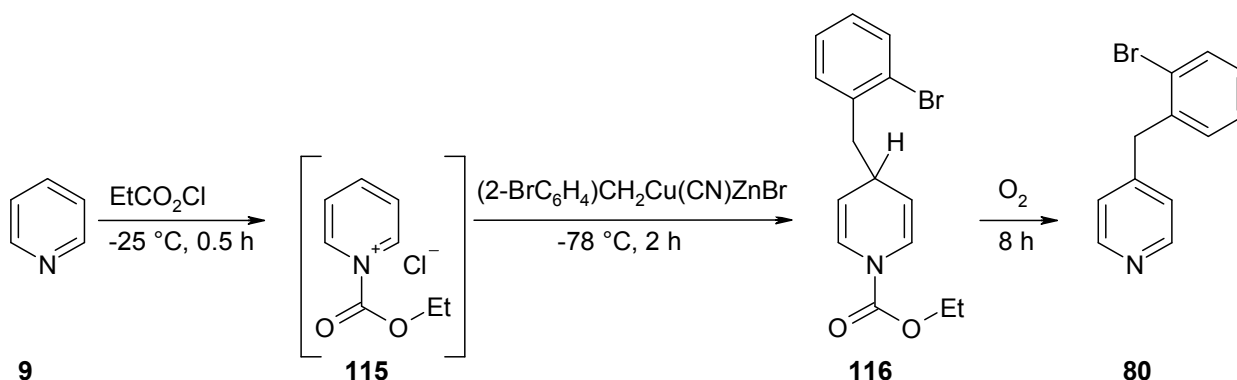


**Schema 28** Synthese 4-Brombenzyl-substituierter *N*-Silyl- und *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine

Dieses sollte durch Quarternisierung mit TIPSOTf in ein *N*-Silylpyridiniumtriflat **81** überführt und mit einem Diorganomagnesiumreagenz wie  $\text{Et}_2\text{Mg}$ ,  $i\text{Pr}_2\text{Mg}$ ,  $\text{Bn}_2\text{Mg}$  oder  $\text{Allyl}_2\text{Mg}$  abgefangen werden. Deren zugrunde liegenden Grignardverbindungen sind kommerziell erhältlich, wurden jedoch meist selbst hergestellt. Die resultierenden *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine **79** sollten dann beispielsweise in die stabileren Verbindungen **82** überführt oder gegebenenfalls auch anders weiterverwendet werden (Schema 28). Eine sinnvolle Realisierung dieses Plans setzte aber voraus, dass sich das benötigte 4-[(2-Brombenzyl)pyridin (**80**) in möglichst guten Ausbeuten und in wenigen unkomplizierten Schritten darstellen lässt.

### 3.4 Synthesen von 4-(2-Brombenzyl)pyridin

Obwohl die Struktur dieses Moleküls **80** einfach wirkt, gibt es in der Literatur nicht viele Vorschriften zu seiner Synthese. Die einzige Synthese mit einer publizierten Ausbeute von Shiao<sup>58</sup> basiert auf der Aktivierung von Pyridin (**9**) mit Chlorameisensäureethylester. An das so erzeugte Pyridiniumsalz **115** wird ein aus 2-Brombenzylbromid (**98**) hergestelltes gemischtes Kupfer-Zink-Reagenz addiert, welches mit Hilfe aktivierten Zinks sowie  $\text{CuCN} \cdot \text{LiCl}$  in THF erzeugt worden ist. Das resultierende Dihydropyridin **116** wurde dann während acht Stunden an der Luft zum gewünschten 4-[(2-Brombenzyl)pyridin (**80**) oxidiert (Schema 29).



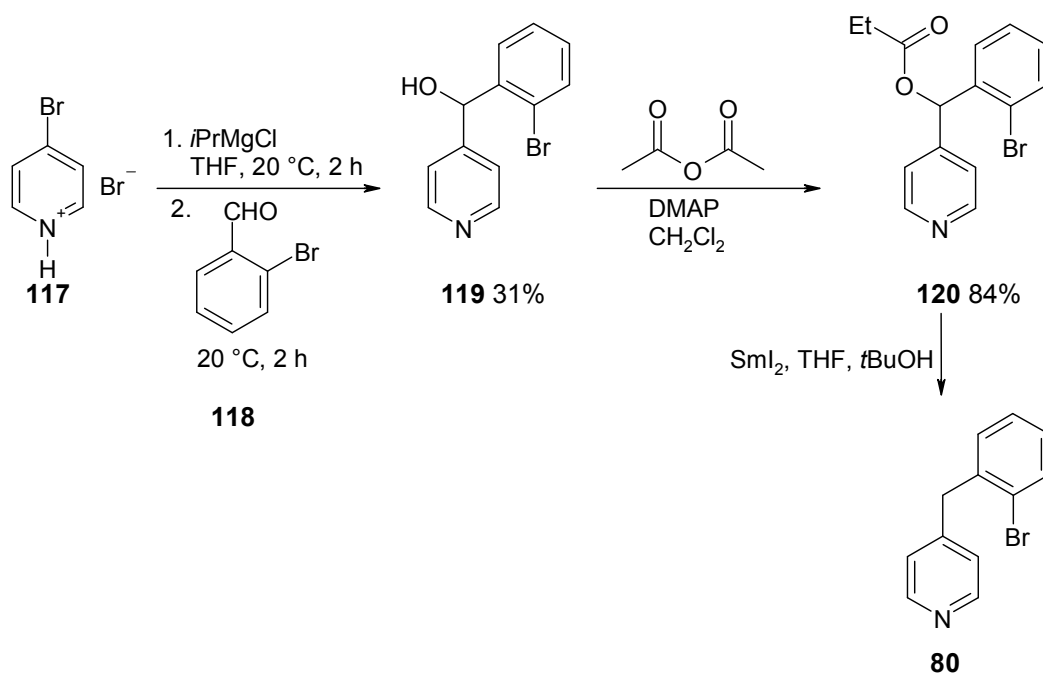
**Schema 29** Reaktion von Shiao zur Synthese des 4-(2-Brombenzyl)pyridins.<sup>58</sup>

Diese Reaktion ist nicht ganz ohne Anspruch. Pyridin (**9**) ist hygroskopisch und musste vor seinem Einsatz getrocknet werden. Eine Lösung von  $\text{CuCN} \cdot \text{LiCl}$  in THF musste hergestellt werden, die Zink Oberfläche musste mit 1,2-Dibromethan aktiviert werden. Dazu kommt, dass Organokupferverbindungen sehr empfindlich gegenüber



Feuchtigkeit sind. Die Autoren<sup>58</sup> geben an, **80** in einer Ausbeute von 43% isoliert zu haben. Aus dem Vergleich mit den anderen auf diese Weise erzeugten 4-substituierten Pyridinderivaten zogen die Autoren den Schluss, dass der sterisch anspruchsvolle 2-Brombenzylrest zu der vergleichsweise geringeren Ausbeute geführt hätte. Außerdem wurde festgestellt, dass die Ausbeuten an 4-substituierten Pyridinen tendenziell geringer waren, wenn Organokupferverbindungen mit Halogensubstituenten am Arylring eingesetzt wurden. Dagegen wurden mit Organokupferverbindungen, welche elektronenliefernden Substituenten am Arylring trugen, höhere Ausbeuten gefunden. Nach dieser Methode konnte ich lediglich Spuren an **80** isolieren.

Die zweite literaturbekannte Vorschrift<sup>59</sup> zur Synthese von **80** geht von 4-Brompyridinhydrochlorid (**117**) aus (Schema 30).



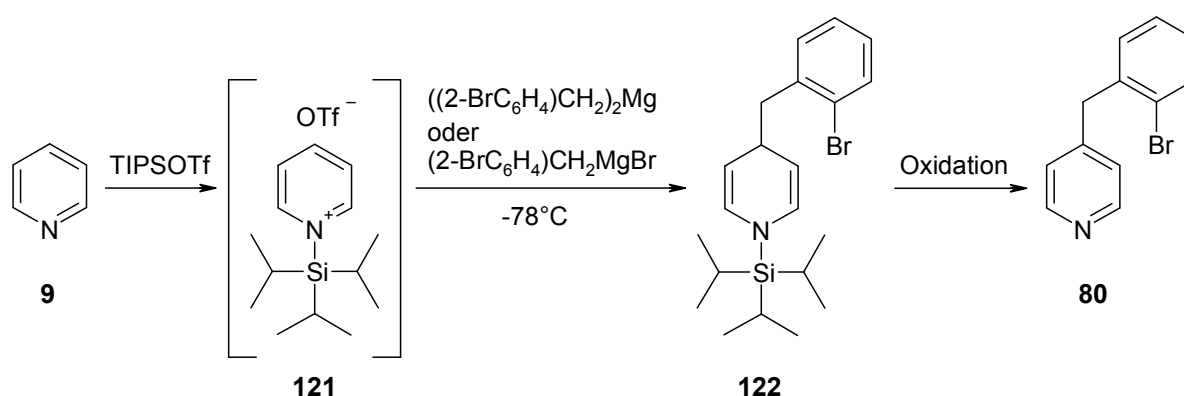
**Schema 30** Reaktion von Waters zur Synthese von 4-(2-Brombenzyl)pyridin.<sup>59</sup>

Aus diesem Pyridiniumsalz wurde mit Hilfe zweier Äquivalente *i*PrMgCl das 4-Brompyridin freigesetzt und durch Halogen-Metall-Austausch ein Grignardreagenz hergestellt. Dieses Grignardreagenz wurde an 2-Brombenzaldehyd (**118**) addiert. Der in einer Ausbeute von 31% erhaltene Alkohol **119** wurde in einer Ausbeute von 84% mit Acetanhydrid verestert. Die Reduktion dieses Esters **120** mit SmI<sub>2</sub> lieferte die Zielverbindung **80**. Die Autoren geben für diesen Reaktionsschritt jedoch keine Ausbeute mehr an.

### 3.4.1 Synthesen von 4-(2-Brombenzyl)pyridin auf der Basis von Pyridiniumionen

Da noch keine effizienten und zuverlässigen Synthesen für **80** verfügbar waren, wollte ich untersuchen, ob sich **80** durch Quarternisierung von Pyridin (**9**) mit TIPSOTf und anschließende Abfangreaktion des gebildeten *N*-Silylpyridiniumtriflats **121** mit den von mir erzeugten Magnesiumorganylen und anschließende Oxidation des erhaltenen *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins **122** herstellen lässt (Tabelle 5).

**Tab. 5** Addition von Magnesiumorganylen des 2-Brombenzylbromids an *N*-Silyl-pyridiniumionen.



Eintrag	Nucleophil	Oxidationsmittel	Ausbeute (%)
1	(2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub> MgBr <b>99</b>	Luftsauerstoff	0
2	(2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub> MgBr + 10 Äquiv. Dioxan <b>95</b>	Luftsauerstoff	30
3	((2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Mg <b>95</b>	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	33
4	((2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Mg <b>95</b>	Mg(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	19

Zu Beginn wurde, im Einklang mit der in Abschnitt 3.1 geschilderten Entwicklung, für die Abfangreaktion von **121** zunächst das Grignardreagenz **99** eingesetzt, allerdings ohne Erfolg. Es war kein Additionsprodukt **80** nachweisbar (Tab. 5, Eintrag 1). Beim nächsten Versuch wurde das Grignardreagens zunächst mit 10 Äquivalenten Dioxan versetzt, um so *in-situ* Bis(2-brombenzylmagnesium (**95**)) herzustellen. Das durch Reaktion von **121** mit dem ebenso gebildeten Diorganomagnesiumreagenz erzeugte *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **122** wurde durch Rühren an der Luft zu **80** oxidiert. Nach saurer Extraktion konnten 30% des gewünschten Pyridins **80** isoliert werden (Tab. 5, Eintrag 2). Bei der Wiederholung dieser Versuche wurde beobachtet, dass die Luftoxidation des Dihydropyridins, welches nach Abbruch der Additionsreaktion

durch Zugabe von Phosphatpuffer pH 7 und Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  erhalten worden war, schneller ging, wenn das im Extraktionsmittel  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöste Rohprodukt nicht mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet worden war, sondern „nass“ oxidiert wurde. Aber selbst dann musste der Reaktionsansatz noch über Nacht gerührt werden, um eine vollständige Oxidation zu erreichen. Als es im Verlauf der Untersuchungen an den Magnesiumorganylen gelungen war, auch das Bis(2-brombenzyl)magnesium (**95**) durch Fällung mit 0.5 Äquivalenten Dioxan so herzustellen, dass es vom Halogenidniederschlag abfiltriert werden konnte, wurde auch dieses eingesetzt, um **80** zu synthetisieren (Tab. 5, Eintrag 3 und 4). Bei dieser Reaktion wurde die Oxidation des intermediär gebildeten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins **121** mit Nitraten,  $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$  und  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ , in Essigsäure durchgeführt<sup>60</sup> (Tab. 5, Eintrag 3 und 4). Die beste Ausbeute, 33%, wurde mit  $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2$  als Oxidationsmittel erzielt (Tab. 5, Eintrag 3).

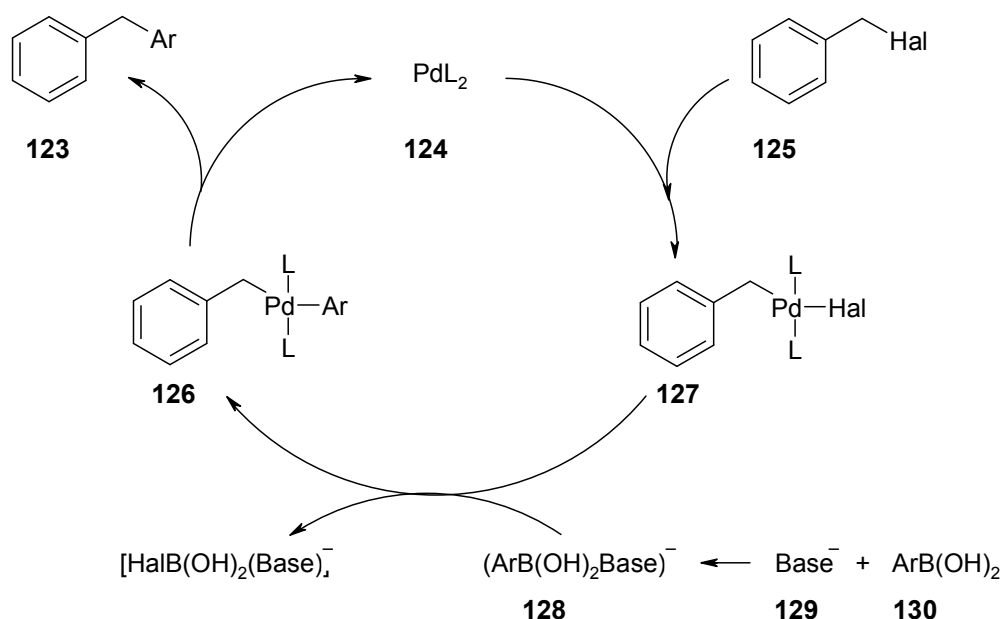
### 3.4.2 Synthese von 4-(2-Brombenzyl)pyridin durch Suzuki-Miyaura-Kupplung

Alle bereits beschriebenen Verfahren zur Synthese von **80** benötigen mehrere Schritte, bis das eigentliche Zielmolekül erhalten wird. Zuerst müssen Lösungen von Lithium- und Kupfersalzen und luft- und feuchtigkeitsempfindliche Metallorganyle hergestellt werden. Dann folgt die eigentliche Addition an ein Pyridiniumion. Zuletzt muss in einen dritten Schritt eine weitere Umsetzung durchgeführt werden, meist um das intermediär gebildete Dihydropyridin zum Pyridin zu oxidieren. Diese Verfahren sind unpraktisch, wenn sie dazu gedacht sind, das Startmaterial einer mehrstufigen Synthese herzustellen.

Moderne Kreuzkupplungsreaktionen dagegen sind für ihre hohe Effizienz bekannt.<sup>43</sup> Dabei spielt die Suzuki-Miyaura-Kupplung eine große Rolle.<sup>61</sup> Bei dieser Reaktion werden typischerweise Aryl- und Vinylboronsäuren oder Boronsäureester mit Hilfe eines Palladiumkatalysators in Gegenwart einer Base mit Aryl-, Vinyl-, oder Benzylhalogeniden gekuppelt. Ein Vorteil der Suzuki-Miyaura-Kupplung gegenüber ähnlichen Kreuzkupplungsreaktionen ist die Verwendung von, im Vergleich mit z.B.

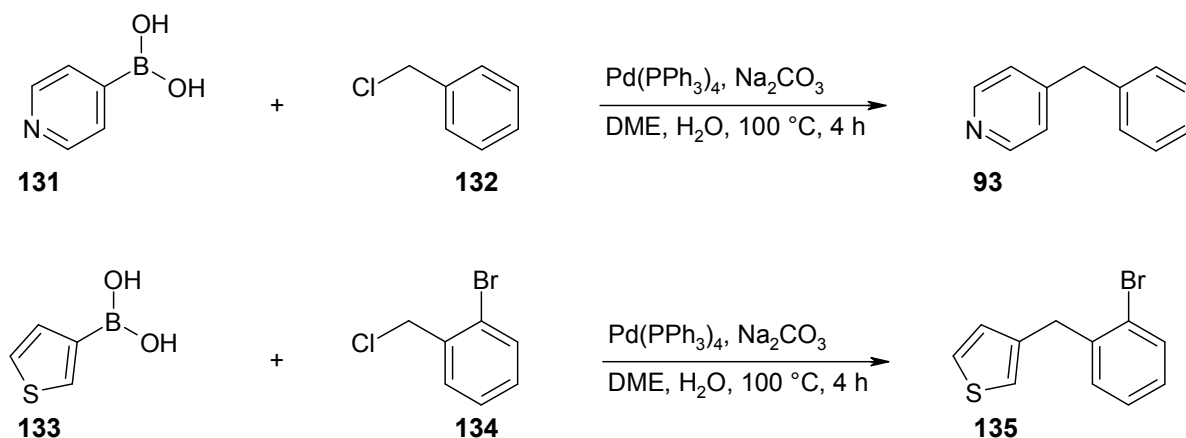
Organozinn-Verbindungen relativ untoxischen und verglichen mit z.B. Grignardreagenzien unproblematisch zu lagernden Boronsäurederivaten. Eine Vielzahl an Boronsäuren ist zudem auch kommerziell erhältlich. Für ihre Forschungen an den Palladium-katalysierten Kohlenstoff–Kohlenstoff-Bindungsknüpfungsreaktionen in der organischen Synthese wurden Akira Suzuki zusammen mit Ei-ichi Negishi und Richard F. Heck 2010 mit dem Nobelpreis für Chemie geehrt.<sup>62</sup>

Obwohl die Suzuki-Kupplung vor allem bei der Synthese von Aryl–Aryl-Kupplungen eingesetzt wurde, gibt es auch Beispiele für Aryl–Benzyl-Kupplungen. Es wird davon ausgegangen, dass bei solchen Kupplungen zwischen Benzylhalogeniden und Arylboronsäuren weitgehend der gleiche Mechanismus durchlaufen wird, der allgemein für Aryl–Aryl-Kupplungen angenommen wird.<sup>63</sup> In Schema 31 ist am Beispiel eines Benzylhalogenids **125** dargestellt, wie sich ein Pd<sup>0</sup> Katalysator **124** oxidativ in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung des Benzylhalogenids einschiebt und den Pd<sup>II</sup>-Komplex **127** bildet. Dieser Reaktionsschritt der oxidativen Addition wird häufig als der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Gesamtreaktion angesehen. Ein Boratkomplex **128**, welcher durch Reaktion einer Base **129** und einer Arylboronsäure **130** entstanden ist, kann in einem zweiten Schritt eine Transmetallierung mit dem Palladiumkomplex **127** eingehen. Dabei wird die Kohlenstoff-Bor-Bindung gebrochen und eine Kohlenstoff-Palladium-Bindung geknüpft. Dadurch wird ein Palladiumkomplex **126** gebildet, bei dem sowohl der Benzyl- als auch der Arylrest am Palladium komplexiert sind. In einem dritten Schritt wird durch reduktive Eliminierung aus **126** eine neue Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung geknüpft, wodurch **123** gebildet wird. Der Katalysator wird dabei für einen erneuten Reaktionscyclus regeneriert.



**Schema 31** Vereinfachter Mechanismus der Suzuki-Kupplung an benzylichen Systemen.

Besonders nah an meinem Ziel, eine zweckmäßige Synthese für 4-(2-Brombenzyl)pyridin (**80**) zu finden, war die Arbeit von Gueiffier et al.<sup>64</sup> In dieser Arbeit wurde die Suzuki-Kupplung von Heteroarylboronsäuren mit Benzylhalogeniden untersucht. Dabei wurde herausgefunden, dass die Reaktion der Pyridinboronsäure **131** mit Benzylchlorid **132** 4-Benzylpyridin **93** in einer Ausbeute von 99% liefert. Diese Reaktion konnte unter den Literaturbedingungen reproduziert werden, allerdings betrug die Ausbeute 78%. Das Besondere an dieser Reaktion aber war weiterhin, dass 2-Brombenzylchlorid **134** mit Thiophen-3-ylboronsäure (**133**) zu 3-(2-Brombenzyl)thiophen (**135**) gekuppelt werden konnte, ohne dass eine nennenswerte Substitution des Arylbromatoms stattfand (Schema 32).

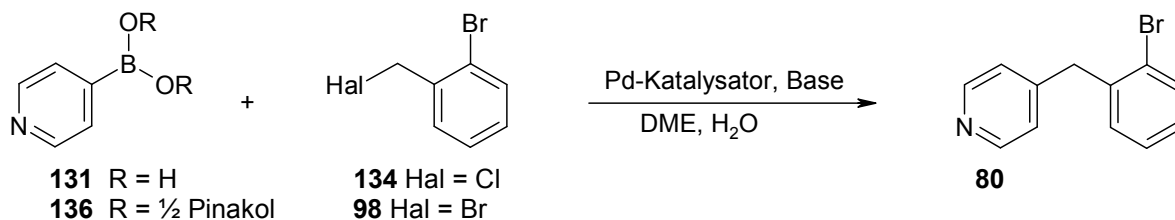


**Schema 32** Literatursynthesen mit Pyridinboronsäure und 4-(2-Brombenzyl)pyridin nach Gueiffier<sup>64</sup>

Für mich war interessant, dass sowohl Pyridinboronsäure **131** als auch 2-Brombenzylchlorid (**134**) mit dem vorgeschlagenen Katalysatorsystem prinzipiell Kupplungsreaktionen unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen eingehen. Allerdings ist die Kombination der beiden Kupplungspartner in einer Reaktion zur Synthese von **80** noch nicht beschrieben worden. Eine mögliche Ursache dafür könnte sein, dass die Reaktion einer elektronenarmen Pyridinboronsäure **131** mit einem ebenfalls elektronenarmen 2-Brombenzylchlorid (**134**) wesentlich schleppender verlaufen würde, als es für die in Schema 32 dargestellte Kupplung mit der elektronenreichen Thiophen-3-ylboronsäure (**133**) der Fall ist. Denn gewöhnlich verläuft der Schritt der Transmetallierung schneller, wenn das Nucleophil reich an Elektronen ist.<sup>61</sup>

Dennoch sollte untersucht werden, ob sich die Herstellung von **80** auf dem geschilderten Weg realisieren lässt (Tabelle 6). Der erste Versuch wurde nach einer Vorschrift aus der Literatur<sup>64</sup> durchgeführt (Tab. 6, Eintrag 1).

**Tab. 6** Suzuki-Kupplung zur Synthese von 4-(2-Brombenzyl)pyridin



Eintrag	Boron-säure	Benzyl-halogenid	Katalysator (mol%)	Base (Äquiv.)	t (h)	T (°C)	Ausbeute <sup>a)</sup> <b>80</b> (%)
1	<b>131</b>	<b>134</b>	$Pd(PPh_3)_4$ (2.0)	$Na_2CO_3$ (2.1)	4	100	0
2	<b>131</b>	<b>98</b>	$Pd(PPh_3)_4$ (2.0)	$Na_2CO_3$ (2.1)	4	100	10
3	<b>131</b>	<b>98</b>	$Pd(PPh_3)_4$ (2.0)	$Na_2CO_3$ (2.1)	24	80	9
4	<b>131</b> <sup>b)</sup>	<b>98</b>	$Pd(PPh_3)_4$ (2.0)	$Na_2CO_3$ (2.1)	4	100	18
5	<b>131</b> <sup>c)</sup>	<b>98</b>	$Pd(PPh_3)_4$ (2.0)	$Na_2CO_3$ (2.1)	4	90	0
6	<b>136</b> <sup>d)</sup>	<b>98</b>	$PdCl_2(dppf)$ (5.0)	$K_2CO_3$ (3.0)	24	60	0
7	<b>131</b>	<b>98</b>	$Pd_2dba_3$ (1.3) SPhos (2.5)	$Na_2CO_3$ (2.6)	4	100	0

Fortsetzung Tabelle 6

8	<b>131</b>	<b>98</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (4.0)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.1)	1.5+0.5 <sup>e)</sup>	100	39
---	------------	-----------	---	--	-----------------------	-----	----

Allgemeine Angaben zur Tabelle: Die Stoffmenge an 2-Brombenzylhalogenid entspricht 1 Äquivalent, die der Boronsäure entspricht 1.2 Äquivalenten. Als Lösungsmittel wurde DME und H<sub>2</sub>O im Verhältnis 2:1 verwendet. <sup>a)</sup>Isolierte Ausbeute. <sup>b)</sup>**131** wurde als Suspension in DME eingesetzt. <sup>c)</sup>Die Boronsäure **131** wurde als Lösung in DMSO zum Reaktionsansatz, gelöst in DME und H<sub>2</sub>O 2 : 1 eingetropft. <sup>d)</sup> Als Lösungsmittel wurde Dioxan und H<sub>2</sub>O im Verhältnis 5 : 1 verwendet. <sup>e)</sup>Die Länge der Zutropfzeit und der Nachrührzeit wurden durch ein „+“ Zeichen getrennt angegeben.

Während zwischen der Pyridinboronsäure **131** und dem 2-Brombenzylchlorid (**134**) in Gegenwart von Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> keine Reaktion eintrat (Tabelle 6, Eintrag 1), wurde mit dem reaktiveren 2-Brombenzylbromid **98** etwa 10% Ausbeute erreicht (Tab. 6, Eintrag 2). Dies ist im Einklang mit der Theorie, wonach die oxidative Insertion des Palladiumkatalysators in eine Kohlenstoff-Brom-Bindung schneller abläuft als in eine Kohlenstoff-Chlor-Bindung. Das Benzylbromid hatte gegenüber dem Benzylchlorid weiterhin noch den Vorteil, dass es günstiger war als die Chlorverbindung. Darüber hinaus gilt Benzylbromid als weniger toxisch im Vergleich zu Benzylchlorid.

Die Kontrolle der Reaktion durch Dünnschichtchromatographie wurde jedoch dadurch erschwert, dass zum einen die Pyridinboronsäure **131** bei Raumtemperatur in typischen Lösungsmitteln wie Heptan, Et<sub>2</sub>O, EtOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> schwer löslich war. Dadurch konnte ihre Umsetzung auf DC-Karten nicht als Maßstab für den Reaktionsfortschritt herangezogen werden. Die Pyridinboronsäure löst sich erst während dem Erwärmen des Reaktionsansatzes.

Zum anderen können die Benzylhalogenide unter den wässrig-alkalischen Reaktionsbedingungen zu den Benzylalkoholen hydrolysiert werden. Daher war die Umsetzung der Benzylhalogenide ebenfalls kein zuverlässiges Kriterium für den Fortschritt der Reaktion. Die quantitative Bildung des Produktpyridins **80** jedoch konnte auf DC-Karten nur geschätzt werden.

Daher wurde angenommen, dass die Reaktion, wie sie in Tabelle 6, Eintrag 2 durchgeführt worden war, einfach noch nicht zu Ende gewesen war. Aber selbst

nach einer Reaktionsdauer von 24 h bei 80 °C wurde **80** in nur 9% Ausbeute isoliert (Tab. 6, Eintrag 3).

Boronsäuren elektronenarmer Aromaten wie die des Pyridins sind dafür bekannt, instabil zu sein.<sup>65</sup> Die geringe Ausbeute wurde mit der möglichen Zersetzung der Boronsäure **131** in Verbindung gebracht. Deswegen wurde zunächst versucht, die Boronsäure in kleinen Portionen zuzusetzen.

Wegen der geringen Löslichkeit der Boronsäure in DME bei Raumtemperatur wurde jedoch eine Suspension zugegeben. In diesem Fall stieg die Ausbeute der Reaktion auf 18% (Tab. 6, Eintrag 4).

Daraufhin wurde ein Lösungsmittel gesucht, in dem sich die Boronsäure löst, um eine Lösung der Boronsäure in kleinen Portionen zusetzen zu können. Etwa 10 mg der Pyridinboronsäure wurde in jeweils 1 mL verschiedener Lösungsmittel gelöst. In DMSO ließ sich die Boronsäure lösen. Erstaunlicherweise konnten durch das Zutropfen einer Lösung der Pyridinboronsäure in DMSO zum Reaktionsansatz, welcher wie gehabt DME und H<sub>2</sub>O als Lösungsmittel enthielt, nur Spuren der Zielverbindung **80** gefunden werden (Tab. 6, Eintrag 5). Daraus wurde geschlossen, dass die Löslichkeit bzw. die Stabilität der Boronsäure einen untergeordneten Einfluß auf den Reaktionsverlauf hat.

Daher wurden noch andere Katalysatoren und Lösungsmittel getestet. Darunter war das bewährte System PdCl<sub>2</sub>(dppf) · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in einer 5:1 Dioxan/Wasser Mischung<sup>66</sup> bei 60 °C, wobei 4-Pyridylboronsäurepinakolester (**136**) und 2-Brombenzylbromid (**98**) eingesetzt wurden. Selbst nach 24 h bei 60 °C wurde keine Reaktion beobachtet (Tab. 6, Eintrag 6). Der Einsatz des SPhos-Liganden,<sup>67</sup> der sich u.a. bei der Synthese sterisch gehinderter Biaryle unter Beteiligung von Chlorarylen bewährt hatte, war ebenso erfolglos (Tab. 6, Eintrag 7).

Wesentliche Steigerungen der Ausbeuten wurden aber erreicht, wenn nicht die Pyridinboronsäure, sondern eine Lösung des 2-Brombenzylbromids **98** in DME zu den anderen Reaktionskomponenten, gelöst in DME und H<sub>2</sub>O, in der Wärme zugetropft wurde (Tab. 6, Eintrag 8). Da die Zugabe des 2-Brombenzylbromids manuell mit einer Kunststoffspritze erfolgte, wurden bei jedem Experiment etwas

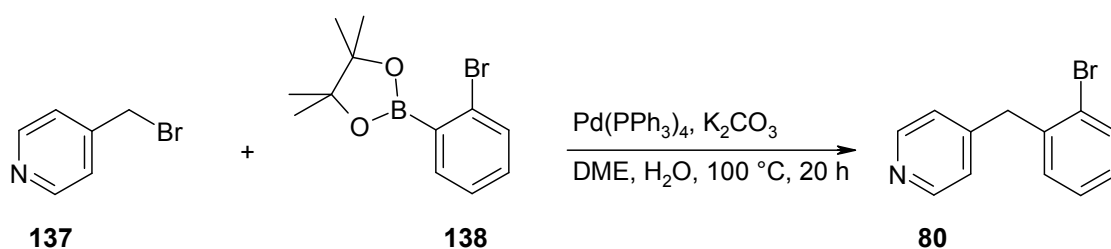


andere Zutropfgeschwindigkeiten erreicht, und dadurch schwankten auch die Ausbeuten. Ausbeuten um 39% waren typisch (Tab. 6, Eintrag 8). Die beste Ausbeute in einem einzelnen Experiment wurde mit 50% erreicht. Obwohl diese Reaktion noch keine perfekte Ausbeute lieferte, stellt sie in den Punkten Einfachheit und Geschwindigkeit das beste bisher getestete Verfahren zur Synthese des Pyridins **80** aus preiswerten, leicht erhältlichen Reagenzien dar. In wenigen Stunden kann das Pyridin **80** bereitgestellt werden.

Größere Mengen eines braunen teerigen, in chlorierten organischen Lösungsmitteln schwerlöslichen Produktes ließen darauf schließen, dass möglicherweise das Pyridinderivat **131** oder **80** durch Benzylbromid<sup>68</sup> alkyliert werden (Menschutkin-Reaktion).

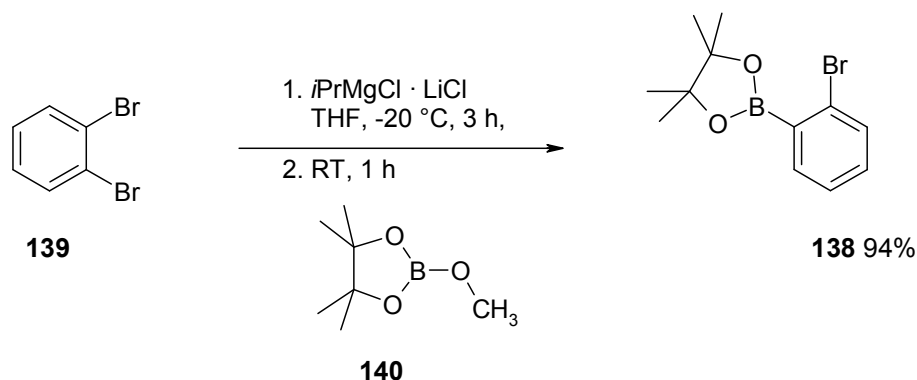
Ebenfalls ist möglich, dass das Benzylbromid **98** unter den alkalisch wässrigen Reaktionsbedingungen zum Benzylalkohol hydrolysiert wurde. Durch das langsame Zutropfen einer Lösung des Benzylbromids werden diese beiden Nebenreaktionen möglicherweise vermieden.

In einem weiteren Ansatz zur Synthese von **80** durch Suzuki-Kupplung wurden die Rollen von Boronsäure und Bromid vertauscht (Schema 33). Bei dieser Variante wurde 4-(Brommethyl)pyridin (**137**), welches als Hydrobromid erhältlich ist, mit 2-Bromphenylboronsäurepinakolester (**138**) mit einem Palladiumkatalysator in 19% zu **80** gekuppelt (Schema 33).



**Schema 33** Suzuki-Kupplung mit vertauschten Rollen

Der 2-Bromphenylboronsäurepinakolester (**138**) seinerseits wurde nach einer Literaturvorschrift<sup>69</sup> durch Halogen-Metall-Austausch an 1,2-Dibrombenzol (**139**) mit  $iPrMgCl \cdot LiCl$  und anschließender Abfangreaktion der Grignardverbindung mit Methoxyboronsäurepinakolester (**140**) hergestellt (Schema 34).

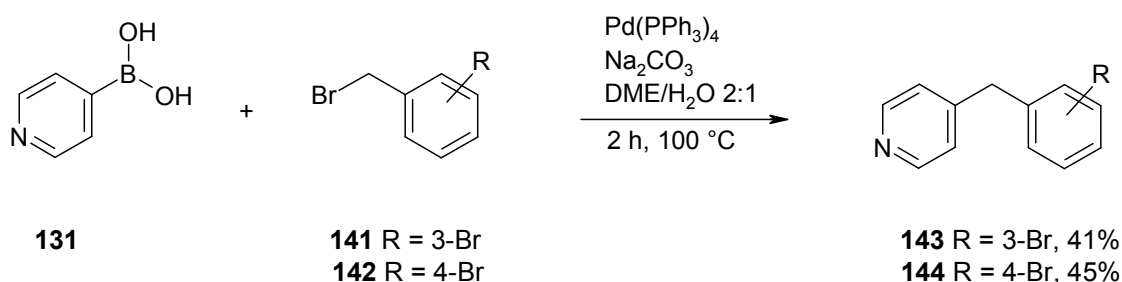


**Schema 34** Literatursynthese des 2-Bromphenylboronsäurepinakolesters

Die in Schema 34 dargestellte Reaktion lieferte jedoch keine bessere Ausbeute als die vorhergehenden Versuche mit der Pyridin-4-ylboronsäure und so wurde diese Zweistufensynthese wieder aufgegeben.

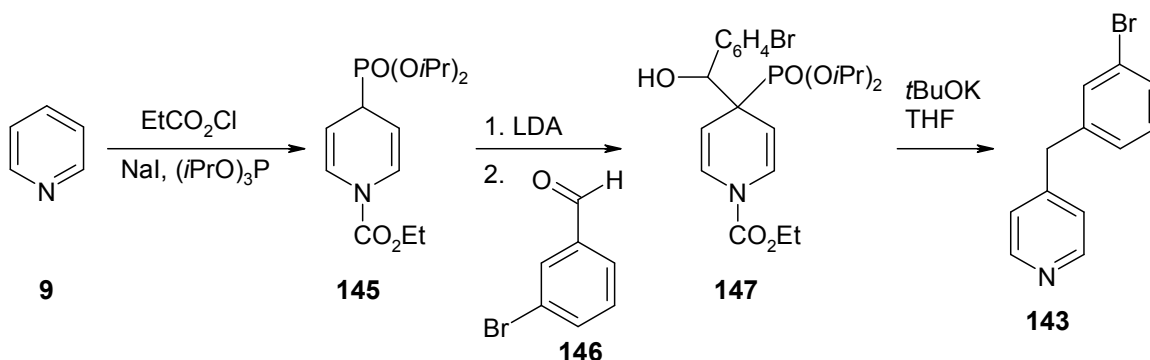
### 3.4.3 Synthese aller 4-(Brombenzyl)pyridine durch Suzuki-Miyaura-Kupplung

Die Suzuki-Kupplung wurde auch angewendet, um neben dem 4-(2-Brombenzyl)pyridin (**80**) auch die Pyridinderivate mit den anderen Substitutionsmustern, das 4-(3-Brombenzyl)pyridin (**143**) und 4-(4-Brombenzyl)pyridin (**144**) zu synthetisieren. Dazu musste lediglich 2-Brombenzylbromid (**98**) durch 3-Brombenzylbromid (**141**) bzw. durch 4-Brombenzylbromid (**142**) ersetzt werden (Schema 35).



**Schema 35** Synthese aller 4-Brombenzyl-pyridine durch Suzuki-Kupplung

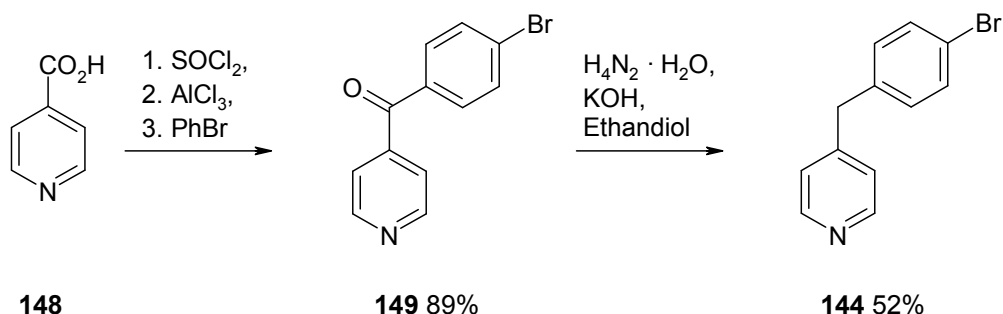
Mit der Suzuki-Kupplung wurde das 4-(3-Brombenzyl)pyridin **144** in 41% Ausbeute erhalten. Die einzige literaturbekannte Synthese<sup>70</sup> für **144** ist in Schema 36 dargestellt.



**Schema 36** Literatursynthese von 4-[3-Brombenzyl]pyridin nach Lee et al.<sup>70</sup>

Die Methode basiert auf der Aktivierung von Pyridin (**9**) mit Ethylchlorformiat, in Gegenwart von  $\text{NaI}$ . Das intermediär gebildete Pyridiniumsalz kann dann mit Triisopropylphosphit abgefangen werden. Durch Zugabe einer Base zu dem 1,4-Additionsprodukt **145** wird ein Anion erzeugt, welches seinerseits mit 3-Brombenzaldehyd (**146**) reagieren kann. Die so erhaltene hydroxyalkylierte Verbindung **147** geht durch Behandeln mit einer Base eine Eliminierungsreaktion ein. Nach Rearomatisierung durch Oxidation wird die Verbindung **143** in einer Gesamtausbeute von 18% erhalten. Auf dem Wege der Suzuki-Miyaura-Reaktion konnte in nur einem Schritt eine Ausbeute von 41% erhalten werden.

Hartmann et al. haben das 4-(4-Brombenzyl)pyridin (**144**) durch Wolff-Kishner Reduktion des Ketons **149** synthetisiert.<sup>71</sup> Das Keton selbst kann u.a. in einer Friedel-Crafts Acylierung aus Isonicotinsäure (**148**) mit Thionylchlorid, Aluminiumchlorid und Brombenzol dargestellt werden (Schema 37).<sup>72</sup>



**Schema 37** Literatursynthese von 4-[4-Brombenzyl]pyridin nach Hartmann<sup>71</sup> und Leventis<sup>72</sup>

Für den letzten Schritt der Synthese ist die Ausbeute an **144** mit 52% angegeben.<sup>71</sup> Damit ist die geschätzte Gesamtausbeute der Literaturreaktionen<sup>71,72</sup> in etwa

vergleichbar mit den Ausbeuten, die mit der Suzuki-Reaktion erhalten wurden. Allerdings werden mit der Suzuki-Reaktion weniger Schritte benötigt.

### 3.5 Addition von Diorganomagnesiumreagenzien an *N*-Silylpyridiniumionen der 4-(Brombenzyl)pyridine

Nachdem ein einfacherer Zugang zu den 4-(Brombenzyl)pyridinen **80**, **143**, **144** gefunden worden war, wurde eine Reihe 4,4-disubstituierter *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine mit einem 4-Brombenzyl-Substituenten in 4-Position in Anlehnung an die Methode von Bräckow<sup>27</sup> synthetisiert. Nach der üblichen Überführung des 4-(2-Brombenzyl)pyridins (**80**), des 4-(3-Brombenzyl)pyridin (**143**) und des 4-(4-Brombenzyl)pyridin (**144**) mit TIPSOTf in die *N*-Silylpyridiniumsalze **81**, **150** und **151** bei RT, wurde der Ansatz auf -78 °C gekühlt. Dann wurden jeweils *i*Pr<sub>2</sub>Mg, Bn<sub>2</sub>Mg und Et<sub>2</sub>Mg zugesetzt, Diorganomagnesiumverbindungen, welche bekanntermaßen mit hoher C-4-Selektivität an die 4-Position von *N*-Silylpyridiniumionen addieren.<sup>27</sup>

Diese Experimente lieferten allgemein höhere Ausbeuten an *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen, als dies bei den Additionsreaktionen mit Bis(2-brombenzyl)magnesium (**95**) der Fall war. Dies lag auch an der wesentlich einfacheren Aufarbeitung. Die Abtrennung der Nebenprodukte der Diorganomagnesiumverbindungen war unproblematisch. Im Falle der Addition von Bn<sub>2</sub>Mg musste eine Spur 1,2-Diphenylethan entfernt werden und im Falle der Addition von Et<sub>2</sub>Mg, und *i*Pr<sub>2</sub>Mg waren die Homokupplungsprodukte der Grignardreagenzien, soweit diese überhaupt anwesend waren, leicht flüchtig. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in Tabelle 7 dargestellt.

Wenn 4-(2-Brombenzyl)pyridin (**80**) durch TIPSOTf in das *N*-Silylpyridiniumsalz **81** überführt, und mit Bn<sub>2</sub>Mg versetzt wurde, so wurde das 2-Brom-substituierte *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **96a** in 69% Ausbeute erhalten (Tab. 7, Eintrag 1).

Das 4-(3-Brombenzyl)pyridin (**143**) hingegen, nachdem es mit TIPSOTf in das *N*-Silylpyridiniumsalz **150** überführt worden war, lieferte nach Addition von Bn<sub>2</sub>Mg 77% des 3-Brombenzyl-substituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins **152a** (Tab. 7, Eintrag 2).

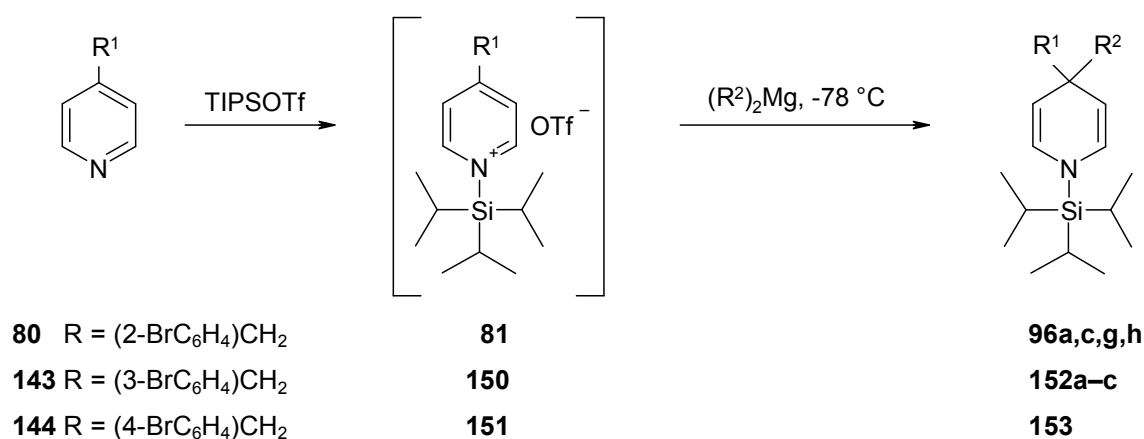
Wenn dagegen das 4-(4-Brombenzyl)pyridin (**144**) mit TIPSOTf in das entsprechende *N*-Silylpyridiniumsalz **151** überführt wurde, so wurde nach Addition

von  $\text{Bn}_2\text{Mg}$  80% das 4-Brombenzyl-substituierte *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins **153** gefunden (Tab. 7, Eintrag 3).

Das sterisch anspruchsvollste 4-(2-Brombenzyl)pyridin (**80**) lieferte damit die geringste Ausbeute an 4-Additionsprodukt, während das 4-(4-Brombenzyl)pyridin (**144**), welches die Addition des Dibenzylmagnesiums am wenigsten behindern sollte, die höchste Ausbeute an 4-Additionsprodukt ergab (Tab. 7, Eintrag 1, 2 und 3).

Betrachtet man mehrere Reaktionen mit unterschiedlichen Kombinationen an Resten, so stellt man fest, dass sterische Gründe allein die Unterschiede in den Ausbeuten nicht erklären können. Vergleicht man beispielsweise die Ausbeute der 2-Brombenzyl-substituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine mit *i*Pr-Rest **96g** (Tab. 7, Eintrag 4) und mit Et-Rest **96c** (Tab. 7, Eintrag 5),

**Tab. 7 Addition von Diorganomagnesium-Verbindungen an *N*-Silylpyridiniumionen der 4-[(Brombenzyl)]pyridine**



Eintrag	Edukt Nr.	Brombenzyl $\text{R}^1$	$(\text{R}^2)_2\text{Mg}$ $\text{R}^2$	Produkt	Ausbeute (%)
1	<b>80</b>	$(2\text{-BrC}_6\text{H}_4)\text{CH}_2$	Bn	<b>96a</b>	69
2	<b>143</b>	$(3\text{-BrC}_6\text{H}_4)\text{CH}_2$	Bn	<b>152a</b>	77
3	<b>144</b>	$(4\text{-BrC}_6\text{H}_4)\text{CH}_2$	Bn	<b>153</b>	80
4	<b>80</b>	$(2\text{-BrC}_6\text{H}_4)\text{CH}_2$	<i>i</i> Pr	<b>96g</b>	73
5	<b>80</b>	$(2\text{-BrC}_6\text{H}_4)\text{CH}_2$	Et	<b>96c</b>	56
6	<b>143</b>	$(3\text{-BrC}_6\text{H}_4)\text{CH}_2$	<i>i</i> Pr	<b>152b</b>	70
7	<b>143</b>	$(3\text{-BrC}_6\text{H}_4)\text{CH}_2$	Et	<b>152c</b>	44
8	<b>80</b>	$(2\text{-BrC}_6\text{H}_4)\text{CH}_2$	allyl	<b>96h</b>	11

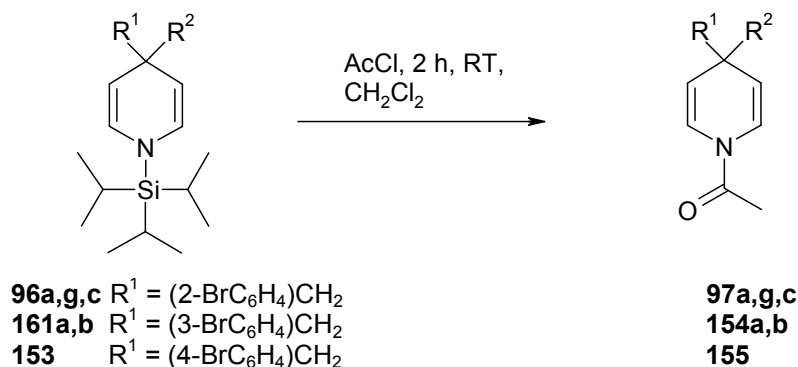
(Tab. 7, Eintrag 4, und 5), so fällt auf, dass das  $\text{Et}_2\text{Mg}$  wesentlich schlechter als das  $i\text{Pr}_2\text{Mg}$  addiert hat, obwohl  $\text{Et}_2\text{Mg}$  den geringeren sterischen Anspruch haben sollte.

Diese Tendenz wurde auch an den 4-(3-Brombenzyl-substituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen beobachtet, wenn ein *i*Pr-Rest **152b** (Tab. 7, Eintrag 6) oder ein Et-Rest **152c** (Tab. 7, Eintrag 7) eingeführt wurde.

In der Arbeit von Bräckow<sup>27</sup> konnte durch  $^1\text{H}$  NMR spektroskopische Untersuchung der Rohprodukte gezeigt werden, dass  $i\text{Pr}_2\text{Mg}$  bei der Addition an aktiviertes 4-Phenylpyridin zu 99% in der 4-Position addiert wurde, wobei kein 2-Additionprodukt gefunden wurde, während mit  $\text{Et}_2\text{Mg}$  90% des 4-Additionsproduktes und eine geringe Menge des 2-Additionsproduktes gefunden wurden. Wenn das Pyridinderivat **80** nach Aktivierung mit  $\text{Allyl}_2\text{Mg}$  umgesetzt wurde, so konnten nur 11% des *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins **96h** isoliert werden, obwohl der sterische Anspruch von  $\text{Allyl}_2\text{Mg}$  nicht so groß ist. Es ist bekannt,<sup>27</sup> dass  $\text{Allyl}_2\text{Mg}$  vor allem an der 2-Position addiert. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass bei der Addition von Diorganomagnesiumreagenzien an *N*-Silylpyridiniumionen die elektronischen Eigenschaften der Reaktanten und Intermediate genauso beachtet werden müssen wie deren sterischer Anspruch.

### 3.6 Acylierung der 4-Brombenzyl-substituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine

Durch säulenchromatographische Reinigung über Aluminiumoxid konnte eine Reihe von *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen in brauchbare Ausbeuten isoliert werden. Für weitere Funktionalisierungen unter harscheren Reaktionsbedingungen ist ein *N*-Triisopropylsilylrest doch etwas zu labil. Wie in Abschnitt 1.4 bereits erwähnt, erhöht die Acylierung die Stabilität der Dihydropyridine, was bei manchen Umsetzungen Voraussetzung ist.<sup>34</sup> Die Acylierungsreaktion mit Acetylchlorid ist ausgesprochen robust und liefert zuverlässig hohe Ausbeuten. Die Ergebnisse der Acylierungsreaktionen sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

**Tab. 8** Acylierung von 4-Brombenzylsubstituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen

Eintrag	Edukt	$R^1$	$R^2$	Produkt	Ausbeute (%)
1	<b>96a</b>	$(2\text{-BrC}_6\text{H}_4)\text{CH}_2$	Bn	<b>97a</b>	95
2	<b>152a</b>	$(3\text{-BrC}_6\text{H}_4)\text{CH}_2$	Bn	<b>154a</b>	94
3	<b>153</b>	$(4\text{-BrC}_6\text{H}_4)\text{CH}_2$	Bn	<b>155</b>	87
4	<b>96g</b>	$(2\text{-BrC}_6\text{H}_4)\text{CH}_2$	<i>i</i> Pr	<b>97g</b>	93
5	<b>96c</b>	$(2\text{-BrC}_6\text{H}_4)\text{CH}_2$	Et	<b>97c</b>	98
6	<b>152b</b>	$(3\text{-BrC}_6\text{H}_4)\text{CH}_2$	<i>i</i> Pr	<b>154b</b>	82

Allgemeine Angaben zur Tabelle: Es wurden 2 Äquivalente Acetylchlorid in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei RT eingesetzt.

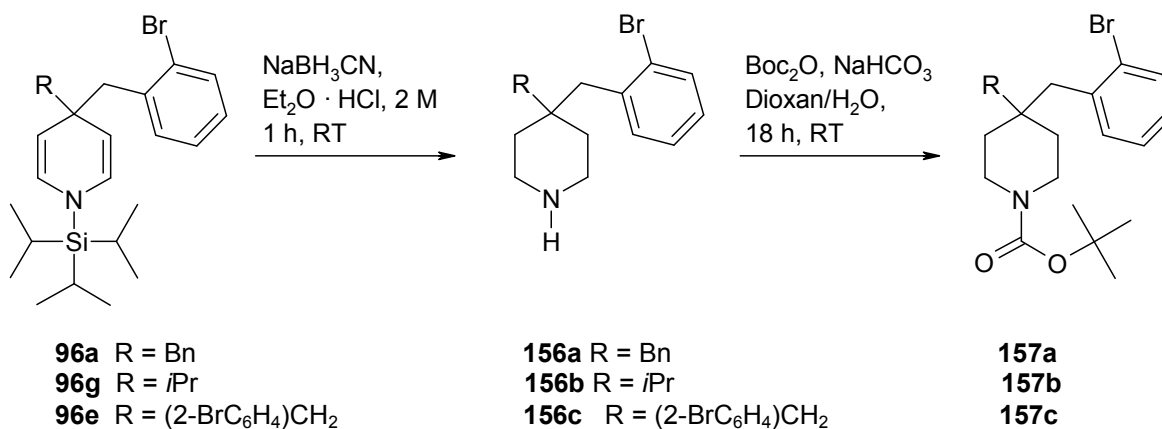
Nach 2 h wurde mit PP und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgearbeitet.

Da der *N*-Acylrest und die beiden Reste in 4-Position weit auseinander liegen und außerdem kein konjugiertes Doppelbindungssystem die beiden Reste verbindet, ist auch nicht von einer Beeinflussung der Acylierungsreaktion durch die unterschiedlichen Reste in 4-Position auszugehen. So findet man auch keinen Trend beim Vergleich unterschiedlicher Brom-Substitutionsmuster in den *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridinen **97a**, **154a**, und **155** (Tabelle 8, Eintrag 1, 2 und 3). Abweichungen hin zu geringeren Ausbeuten sind auf Verluste bei der Aufarbeitung oder Säulenchromatographie zurückzuführen. Auch andere *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine mit verschiedenen 4-Substituenten ließen sich in hohen Ausbeuten in die *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine überführen, wie die Verbindungen **97g**, **97c**, und **154b** (Tabelle 8, Eintrag 4, 5 und 6).

### 3.7 Synthese *N*-Boc-geschützter Piperidine mit 2-Brombenzylrest

Wie schon in der Einleitung erwähnt wurde, spielen 4,4-disubstituierte Piperidine in der Medizinalchemie eine wichtige Rolle. Eine elegante Möglichkeit zur Synthese solcher 4,4-disubstituierter Piperidine stellt die Reduktion 4,4-disubstituierter *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine dar.<sup>27</sup> Durch die Reduktion von *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen, welche in 4-Position einen 2-Brombenzylrest tragen, sollten erstmals 2-Brombenzyl-substituierte Piperidine dargestellt werden. Zu diesem Zweck wurden jeweils **96a**, **96g**, und **96e** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und zu einer Lösung von NaBH<sub>3</sub>CN<sup>73</sup> in Et<sub>2</sub>O · HCl gegeben. Nach der wässrigen Aufarbeitung wurden die als Rohprodukte vorliegenden Piperidinderivate **156a-c** mit Di-*tert*-butyldicarbonat in hohen Ausbeuten in die *N*-Boc-geschützten 2-Brombenzyl-substituierten Piperidine **157a-c** überführt<sup>27</sup> (Tabelle 9).

**Tab. 9** Synthese *N*-Boc-geschützter Piperidine mit einem 2-Brombenzylrest in 4-Position



Eintrag	Edukt	R	Produkt	Ausbeute
1	<b>96g</b>	<i>i</i> Pr	<b>157b</b>	81%
2	<b>96a</b>	Bn	<b>157a</b>	75%
3	<b>96e</b> <sup>a)</sup>	(2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub>	<b>157</b>	23%

<sup>a)</sup> Edukt als Rohprodukt eingesetzt

Wenn als Edukt die beiden *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine **96a** und **96g** eingesetzt wurden, so wurden die entsprechenden Boc-geschützten Piperidine **157a** und **157b** in Ausbeuten von 81% und 75% erhalten (Tabelle 9, Eintrag 1 und 2).

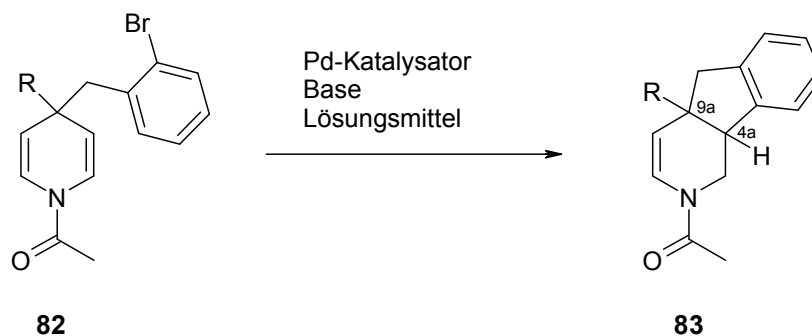


Aus Vorversuchen war bekannt, dass das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **96e** nicht vollständig vom Homokupplungsprodukt der Grignardreaktion 1,2-Bis(2-bromphenyl)ethan abzutrennen war, da das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **96e** und das Homokupplungsprodukt des Grignardreagenzes **100** einen nahezu gleichen  $R_f$ -Wert aufwiesen (vgl. Tabelle 4). Um den Ausbeuteverlust an *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **96e** bei der Aufreinigung gering zu halten, wurde dieses als Rohprodukt für die Folgereaktion, die Umwandlung in das Boc-geschützte Piperidin **157c** eingesetzt. Das Boc-geschützte Piperidin ist polarer als **96e** und konnte so leichter chromatographisch vom Homokupplungsprodukt 1,2-Bis(2-bromphenyl)ethan **100** getrennt werden. Die Ausbeute von 23% an **157c** verteilt sich somit auf zwei Syntheseschritte, nämlich die Synthese des *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins **96e** aus 2-Brombenzylbromid (**80**) und die anschließende Reaktion zum Piperidin **157c**. Durch diese Vorgehensweise ist jedenfalls gelungen, ein Piperidin **157c** zu synthetisieren, welches in 4-Position zwei 2-Brom-substituierte Benzylreste trägt (Tabelle 9, Eintrag 3)

### 3.8 Synthese 9a-substituierter Tetrahydro- und Hexahydro-3-azafluorene

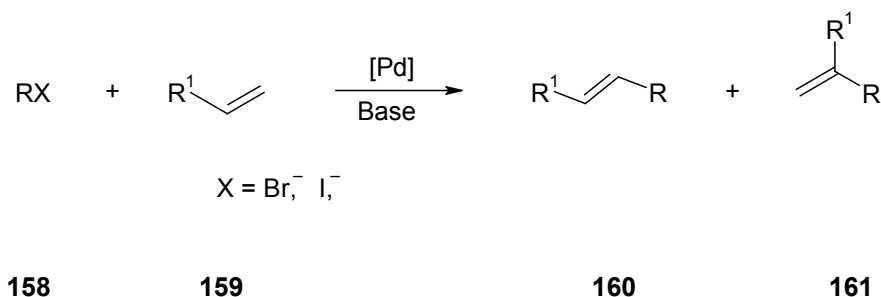
#### 3.8.1 Heck-Reaktion zur Synthese 9a-substituierter Tetrahydro-3-azafluorene

Ein Ziel dieser Arbeit war es, durch eine intramolekulare Ringschlussreaktion die 4-(2-Brombenzyl)-4-disubstituierten *N*-Acetyl-1,4-dihydro-pyridine **82** in die *N*-acylierten-9a-substituierten Tetrahydro-3-azafluorene **83** zu überführen (Schema 38). Die auf diese Weise erhaltenen Verbindungen mit einem Substituenten „R“ in der 9a-Position sind noch nicht in der Literatur beschrieben worden, wohl aber einige Azafluoren-Derivate mit anderen Substitutionsmustern (vgl. Abschnitt 1.1, Abb. 2, **8** und 3.8.4). Als Mittel der Wahl für die Herstellung sollte die Heck-Reaktion Verwendung finden.



**Schema 38** Intramolekulare Heck-Reaktion

Bei der Heck-Reaktion werden Arylhalogenide **158** und Alkene **159**, mit Hilfe einer Base und eines Palladium-Ligand-Komplexes als Katalysator zu funktionalisierten Alkenen gekuppelt.<sup>74</sup> Dabei können prinzipiell zwei verschiedene Alkene gebildet werden, lineare *trans*-Alkene **160** und verzweigte Alkene **161** (Schema 39).

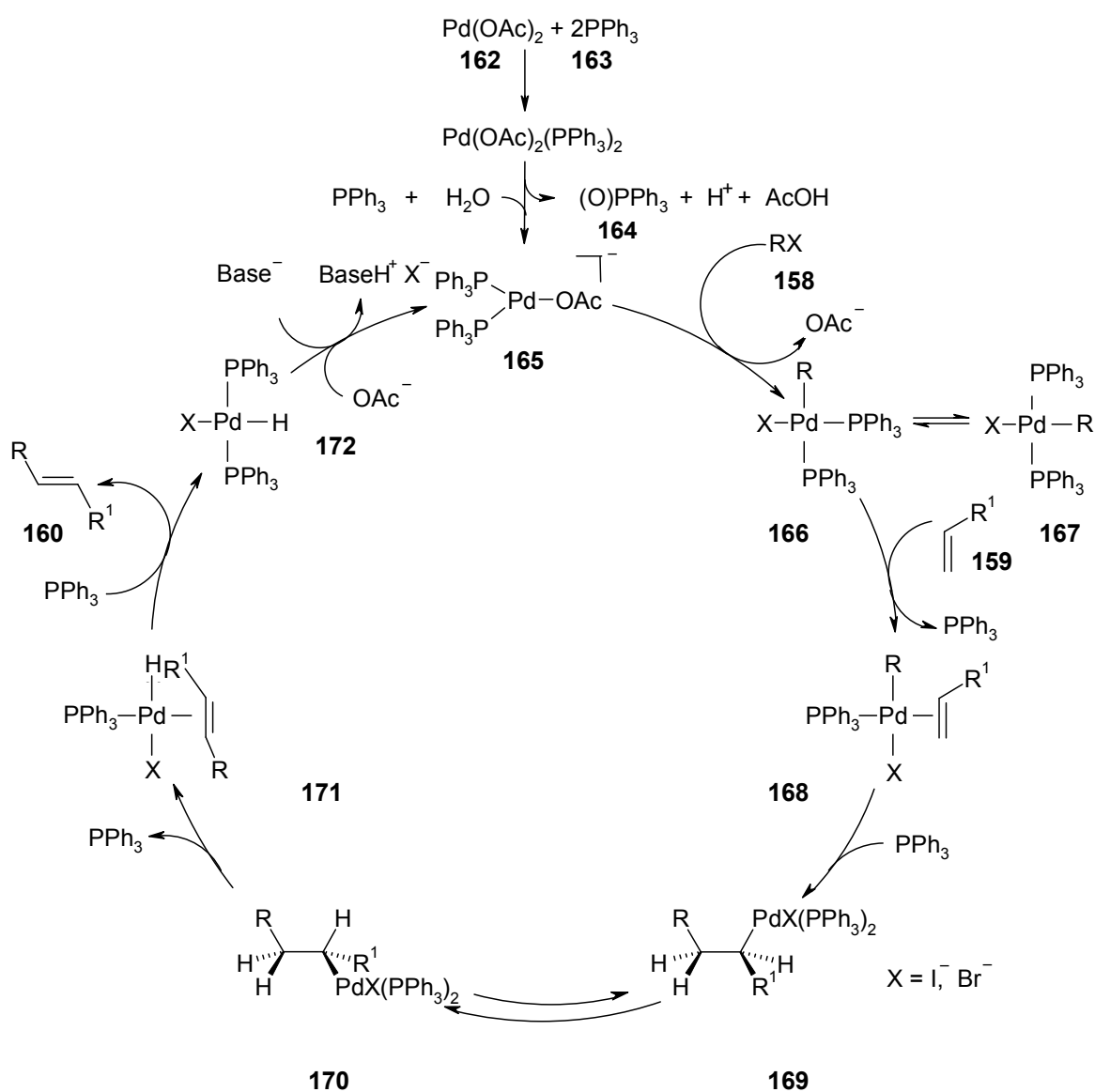


**Schema 39** Allgemeine Übersicht über die Heck-Reaktion

Die Regiochemie dieser Reaktion wird von vielen Faktoren beeinflusst. Dabei können der sterische Anspruch und die elektronischen Eigenschaften des Alkens, des Arylhalogenids und des Palladium-Ligand-Komplexes eine Rolle spielen, genauso wie die Zähigkeit des Liganden und Zusätze wie Silber- oder Thalliumsalze.<sup>74</sup>

Als Katalysator wird häufig Pd(OAc)<sub>2</sub> (**162**) eingesetzt, zusammen mit z.B. Phosphinliganden, häufig Triphenylphosphin, (**163**) und einer Base. Von diesen „klassischen“ Heck-Bedingungen leiten sich eine Vielzahl an Variationen ab, die sich hinsichtlich der Palladiumquelle, der Liganden und der Base unterscheiden. Als weitere Variante sollen die Jeffery-Bedingungen erwähnt werden, welche typischerweise mit katalytischen Mengen Pd(OAc)<sub>2</sub> und stöchiometrischen Mengen an Bu<sub>4</sub>NCl sowie NaHCO<sub>3</sub> in DMF durchgeführt werden. Bei dieser Variante der Heck Reaktion werden keine Phosphinliganden benötigt.<sup>75</sup>

Um die Heck-Reaktion an meinem System optimieren zu können, war es notwendig, sich tiefer mit dem komplizierten Reaktionsmechanismus zu befassen, welcher der Reaktion zu Grunde liegt. Dieser Mechanismus zwischen dem Palladium, häufig eingesetzt als  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (**162**) und seinen Liganden, hier speziell dem Acetat-Ion und dem Triphenylphosphin (**163**), ist von Amatore und Jutand umfassend untersucht worden.<sup>76</sup> Deren Ergebnisse konnten in der Folge durch die Arbeiten von Gooßen et al.<sup>77</sup> weiter präzisiert werden. Im Schema 40 wird der Mechanismus der Heck-Reaktion am Beispiel der „typischen“ Heck-Reagenzien  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (**162**), Triphenylphosphin (**163**) als Ligand dargestellt.



**Schema 40** Mechanismus der Heck-Reaktion in Gegenwart von Phosphinliganden und  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ .

Das Arylhalogenid **158** könnte beispielsweise Phenyljodid sein, denn diese Verbindung wurde in den genannten Literaturen<sup>76,77</sup> als Modellverbindung eingesetzt. Neben Iodiden zählen auch Bromide und Triflate zu den reaktivsten und am häufigsten verwendeten Abgangsgruppen.<sup>78</sup>

Da die Heck-Reaktion, ähnlich wie die im Kapitel 3.4.2 beschriebene Suzuki-Miyaura-Reaktion den prinzipiellen Teilschritt der oxidativen Insertion des Palladiumkatalysators in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung eines Arylhalogenids enthält, muss, wenn  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  eingesetzt wird, dessen  $\text{Pd}^{\text{II}}$ -Ion zum  $\text{Pd}^0$  reduziert werden, um die oxidative Insertion des Katalysators in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung zu ermöglichen.

Wenn genügend Triphenylphosphin (**163**) vorhanden ist, wird das  $\text{Pd}^{\text{II}}$  in Gegenwart von Spuren von Wasser von Triphenylphosphin zum  $\text{Pd}^0$  reduziert, wodurch die katalytisch aktive Spezies  $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})^-$  (**165**) gebildet wird. Dabei entstehen Triphenylphosphinoxid (**164**), Essigsäure und Protonen, wobei die letzteren durch die Base abgefangen werden. DFT-Berechnungen zeigen, dass die Spezies  $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})^-$  (**165**) vernünftigerweise als Ausgangspunkt des Katalyse-Cyclus angenommen werden kann.<sup>77</sup>

Die katalytisch aktive Spezies  $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})^-$  (**165**) kann nun ein Arylhalogenid **158** addieren, wobei die Komplexe *cis*- $\text{RPdX}(\text{PPh}_3)_2$  (**166**) und im Gleichgewicht *trans*- $\text{RPdX}(\text{PPh}_3)_2$  (**167**) gebildet werden. DFT-Rechnungen zeigen, dass die oxidative Addition wahrscheinlich über einen in Schema 40 nicht dargestellten hypervalenten Iod-Komplex in komplizierten Zwischenstufen bis hin zum Komplex (**166**) abläuft. In diesem sind die beiden Phosphinliganden *cis*-zueinander angeordnet.<sup>77</sup> Eine früher postulierte<sup>76</sup> fünffach koordinierte Spezies  $[\text{RPdX}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_2]^-$  als Übergangszustand der oxidativen Addition gilt als eher unwahrscheinlich. Allgemein gilt als anerkannt, dass die Geschwindigkeit der Oxidativen Addition in der Reihe  $\text{PhI} > \text{PhBr} > \text{PhCl}$  abnimmt.<sup>78</sup>

Nach der Abdissoziation eines der Phosphinliganden von **166** kann die Doppelbindung eines Alkens **159** komplexiert werden, wodurch der Komplex **168** gebildet wird. Danach erfolgt die *syn*-Addition an die Doppelbindung, welche auch als Carbopalladierung bezeichnet wird, so dass **169** erhalten wird.

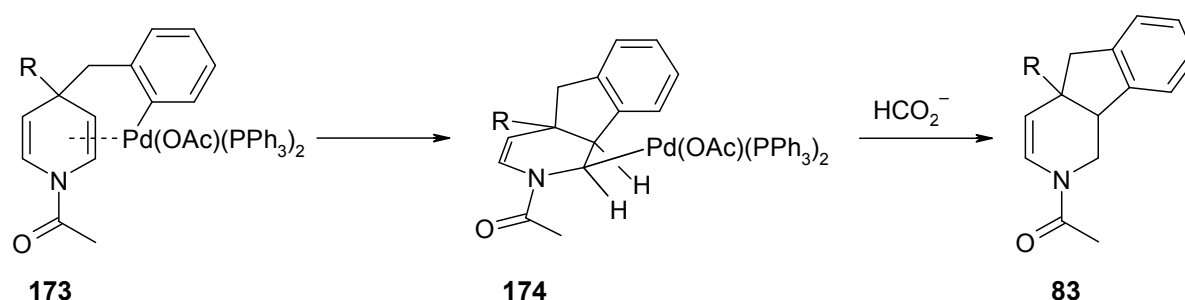
Nach der Carbopalladierung muss eine Drehung um die Bindung in **169** erfolgen. Der Grund dafür ist, dass die  $\beta$ -Hydrideliminierung, die in der Folge zur Bildung des *trans*-Alkens **160** führt, ebenfalls nur ablaufen kann, wenn der Palladiumkomplex und ein benachbartes  $\beta$ -Wasserstoffatom in *syn*-Konformation – wie in **170** dargestellt – zueinander stehen.

Nach der *syn*-Eliminierung ist das neu gebildete *trans*-Olefin **160** zunächst noch am Palladiumatom des Komplexes **171** koordiniert. Das *trans*-Olefin wird durch Austausch mit einem Phosphinliganden freigesetzt. Im folgenden Schritt muß noch der Katalysator regeneriert werden. Dazu muss das Pd<sup>II</sup>-Ion in der Hydridopalladiumspezies HPdX(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> **172** noch zu **165** reduziert werden. Dabei hilft die Base den entstandenen Halogenwasserstoff abzufangen. Der Katalysator wird regeneriert und steht für einen neuen Katalysezyklus wieder zur Verfügung.

Die Affinität verschiedener Komplexliganden X zu *trans*-RPdX(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> **167** in DMF nimmt in der Reihenfolge X = Cl<sup>-</sup> > Br<sup>-</sup> > I<sup>-</sup> > AcO<sup>-</sup> > TfO<sup>-</sup> ab.<sup>78</sup> Daher ist es vernünftig anzunehmen, dass ein Halogen-Ligand wie Bromid oder Iodid während des Katalysezyklus am Palladium wie in Schema 40 dargestellt, koordiniert bleibt.

### 3.8.2 Optimierung der intramolekularen Heck-Reaktion

Bei der vor mir geplanten intramolekularen Heck-Reaktionen würde sowohl aus Gründen des sterischen Anspruchs als auch aus Gründen der Ringspannung die bevorzugte Bildung des Produktes **83** mit dem annellierten 5-Ring erwartet werden (Schema 41). In **83** ist allerdings die erwähnte Doppelbindung nicht vorhanden. Die Ursache dafür ist, dass bei dieser Heck-Reaktion nach der Bildung des *syn*-Additionsproduktes **174** aus **173** keine *syn*- $\beta$ -Eliminierung des  $\beta$ -Wasserstoffatoms mehr möglich ist. Durch den Ringschluss ist die Drehung um die Bindung so stark eingeschränkt, dass das Palladiumatom und das  $\beta$ -Wasserstoffatom keine *syn*-Orientierung mehr einnehmen können und der Katalysator nicht mehr ohne weiteres freigesetzt werden kann. Der Katalysator kann jedoch durch Zusätze wieder freigesetzt werden. Dies geschieht, indem z.B. Formiat als Reduktionsmittel eingesetzt wird, welches die Hydridionen für die reduktive Eliminierung bereitstellt (Schema 41).



**Schema 41** Die *syn*- $\beta$ -Eliminierung wird erst durch den Zusatz von Formiat möglich.

Eine solche Reaktion wird häufig als reduktive Heck-Reaktion bezeichnet. Nicht nur Hydridionen können eingesetzt werden, sondern auch andere „anionische“ Kohlenstoffnucleophile wie z.B. Alkenylstannane und Alkinylstannane, Zirconocen- und Aluminiumorganyle.<sup>79</sup> Daher wird der Reaktionsmechanismus allgemeiner auch als „anion capture“ Mechanismus bezeichnet.

Durch den Zusatz von Formiat soll also der Katalysator wieder freigesetzt werden. Allerdings kann diese Reaktion auch schon während eines früheren Teilschrittes des Katalysezyklus ablaufen, nämlich bereits nach der oxidativen Addition. Dann beobachtet man als Nebenreaktion eine Reduktion des Arylbromids.<sup>80,81</sup>

Es ist deshalb notwendig, dass die gewünschte Carbopalladierungsreaktion der Enamid-Doppelbindung schneller abläuft als die Reduktion des Halogenids. Eine sorgfältige Optimierung der Reaktionsbedingungen war deshalb notwendig. Das *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **97a** wurde dazu als Modellverbindung ausgewählt (Tabelle 10).

Die Reaktionsansätze wurden, bis auf ein Experiment (Tabelle 10, Eintrag 4) s. u. in einem Mikrowellenreaktor durchgeführt. Im Vergleich zum Rückflussaufbau ist es in einem Mikrowellenreaktor leichter, auch kleine Ansätze präzise zu erhitzen.

Zunächst wurde überprüft, ob nicht doch eine Reaktion ohne Reduktionsmittel ähnlich den Literaturbedingungen<sup>82</sup> ablaufen könnte. Denn es gibt vereinzelt Beispiele, bei denen eine Freisetzung des Katalysators auf anderer Weise möglich ist.<sup>83</sup> Dazu wurde die Reaktion ohne das Reduktionsmittel durchgeführt. Das <sup>1</sup>H NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte jedoch erwartungsgemäß, dass das Edukt unverändert zurückerhalten worden wurden. (Tab. 10, Eintrag 1). Die folgenden Reaktionen wurden wieder in Gegenwart eines Reduktionsmittels durchgeführt.

Tab. 10 Optimierung der Heck-Reaktion

<b>97a</b>									
								<b>rac-83a</b>	<b>175</b>
Eintrag	Pd(OAc) <sub>2</sub> (mol%)	Ligand (mol%)	HCO <sub>2</sub> H (Äquiv.)	Base (Äquiv.)	Lsm.	T (°C)	t (h)	Ausbeute <sup>a)</sup>	
								<b>rac-83a</b> (%)	<b>175</b> (%)
1	10	Ph <sub>3</sub> P (20)	0.0	Et <sub>3</sub> N (2.0)	CH <sub>3</sub> CN	85	2	0	0
2	10	Ph <sub>3</sub> P (20)	1.1	Et <sub>3</sub> N (1.1)	DMF	100	3	13	47
3	10	Ph <sub>3</sub> P (20)	3.0	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> N (4.0)	CH <sub>3</sub> CN	80	3	45	27
4	10	Ph <sub>3</sub> P (20)	3.0	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> N (4.0)	CH <sub>3</sub> CN	80	16	27	64
5	10	Ph <sub>3</sub> P (20)	3.0	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> N (4.0)	CH <sub>3</sub> CN	85	16	42	58
6	10	Ph <sub>3</sub> P (20)	3.0	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> N (8.0)	CH <sub>3</sub> CN	80	3	50	48
7	10	Ph <sub>3</sub> As (20)	3.0	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> N (8.0)	CH <sub>3</sub> CN	80	3	70	21 <sup>b)</sup>
8	26	Ph <sub>3</sub> As (52)	3.0	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> N (8.0)	CH <sub>3</sub> CN	100	5	71	26 <sup>b)</sup>

<sup>a)</sup> Isolierte Ausbeute. <sup>b)</sup> Ausbeute berechnet aus der Masse der isolierten Mischfraktion und dem mittels <sup>1</sup>H NMR bestimmten Verhältnis **175** zu **97a**.

Comins und Joseph<sup>84</sup> haben intramolekulare Heck-Reaktionen von *N*-(2-Iodbenzoyl)-2,3-dihydro-4-pyridinonen untersucht. Dazu setzten sie Pd(OAc)<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>P und Et<sub>3</sub>N und Ameisensäure in DMF als Lösungsmittel ein. Unter diesen Bedingungen wurde an meinem System das Reduktionsprodukt **175** in 47% Ausbeute und das gewünschte Produkt **83a** in 13% Ausbeute gefunden, obwohl nur 1.1 Äquivalente des Reduktionsmittels eingesetzt worden waren (Tab. 10, Eintrag 2).

Die geringe Konversion des Eduktes **97a** und die geringe Bildung des Produktes **rac-83a** ließen auf eine zu langsame Carbopalladierung oder zu langsame Freisetzung des Katalysators von der Doppelbindung schließen. Es ist außerdem

bekannt, dass Ameisensäure an Pd-Katalysatoren bereits bei Raumtemperatur zu H<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> abgebaut wird.<sup>15</sup>

Bei ihren Arbeiten an intramolekularen Heck-Reaktionen haben Mangeney und Pais<sup>82</sup> auch reduktive Heck-Reaktionen an *N*-(2-Iodobenzoyl)-4-substituierten-1,4-dihydropyridin-3-carbaldehydaminalen durchgeführt. Dazu setzten sie Pd(OAc)<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>P, sowie 4 Äquivalente Piperidin und 3 Äquivalente Ameisensäure in Acetonitril als Lösungsmittel ein.

Bei einer Reaktion nach der Methode von Mangeney wurden dann immerhin 45% des Produktes **rac-83a** und 27% des Reduktionsproduktes **175** erhalten, wenn vier Äquivalente Piperidin und drei Äquivalente Ameisensäure eingesetzt wurden. (Tab. 10, Eintrag 3).

In weiteren Experimenten wurde überprüft, ob die Ansätze nicht auch unter Rückfluss statt in einem Mikrowellenreaktor durchgeführt werden könnten. Rückflussansätze können leichter als Parallelansätze durchgeführt werden. Es wurde jedoch herausgefunden, dass unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen das Erhitzen der Reaktionsansätze im Mikrowellenreaktor dem konventionellen Erhitzen unter Rückfluss überlegen war. Bei konventionellem Erhitzen bei 16 h unter Rückfluss wurden lediglich 27% des Produktes **rac-83a** und 64% des Reduktionsproduktes **175** erhalten (Tab. 10, Eintrag 4). Dagegen wurden in einem Mikrowellen-Experiment 42% des Produktes **rac-83a** und 58% des Reduktionsproduktes **175** gefunden (Tab. 10, Eintrag 5). Das Erhitzen der Reaktionsansätze im Mikrowellenreaktor wurde daher beibehalten.

Eine geringfügige weitere Verbesserung betraf eine Erhöhung des Anteils an Base, welche wie bereits beschrieben, einen Einfluss auf verschiedene Schritte des Katalysezyklus haben kann.<sup>74</sup> So wurden mit 8 Äquivalenten Base statt der vorher verwendeten 4 Äquivalenten 50% des Produktes **rac-83a** und 48% des Reduktionsproduktes **175** gefunden (Tab. 10, Eintrag 6).

In den darauf folgenden Experimenten wurde Triphenylphosphin durch Triphenylarsin als Ligand ersetzt.<sup>85</sup> Triphenylarsin koordiniert weniger stark als PPh<sub>3</sub>.



Als Konsequenz daraus werden Teilschritte im Katalysezyklus Palladium-katalysierter Reaktionen erleichtert, welche den Austausch von Liganden benötigen.<sup>86,87</sup> Damit ein Palladiumkomplex wie **166** während der Heck-Reaktion die Doppelbindung des Olefins koordinieren kann, muss zunächst ein Ligand abdissoziieren (Schema 40).

Ein weniger stark gebundener Triphenylarsinligand kann leichter abdissoziieren, wodurch das Gleichgewicht zwischen den in Schema 40 dargestellten Verbindungen **166** und **167** zugunsten von **168** verschoben würde. Möglicherweise wird so die Konzentration an **168** erhöht, so dass in der Folge auch mehr **169** gebildet würde.

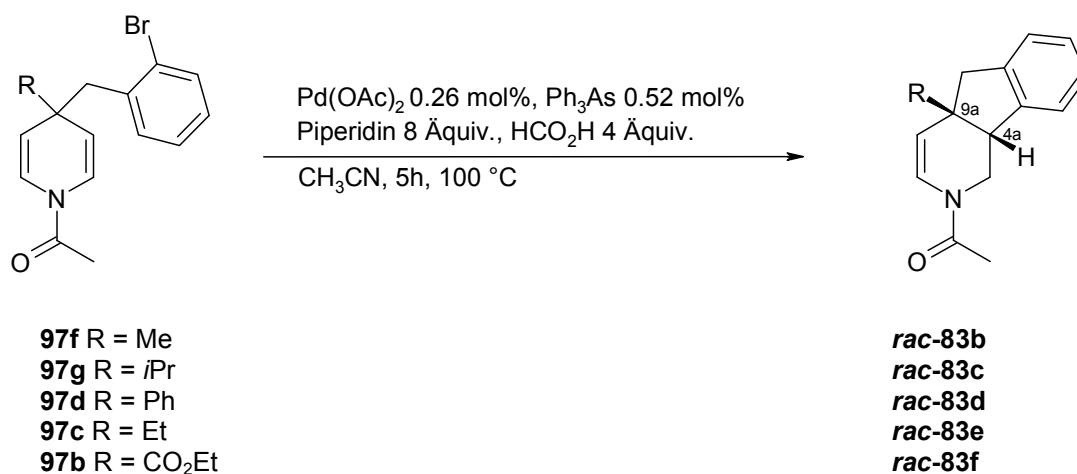
In der Tat verbesserte die Verwendung von Triphenylarsin die Selektivität der Reaktion in Bezug auf das gewünschte Cyclisierungsprodukt. So wurden in einem Ansatz 70% des Produktes **rac-83a** und 21% des Reduktionsproduktes **175** gefunden neben 6.4% unverbrauchtem Edukt **97a** (Tab. 10, Eintrag 7). Allerdings konnte diese Reaktion anfangs nicht reproduziert werden.

Nach einer Reihe weiterer Experimente gelang es schließlich durch die Verwendung einer größeren Katalysatormenge zusammen mit einer Erhöhung der Reaktionstemperatur eine Ausbeute von 71% des Produktes **rac-83a** und 26% des Reduktionsproduktes **175** zu erhalten und die Reproduzierbarkeit der Reaktion zu erhöhen. Das Edukt wurde bei dieser Reaktion vollständig umgesetzt (Tab. 10, Eintrag 8). Sowohl die Ausbeute an **rac-83a** als auch die Selektivität zugunsten der Bildung des gewünschten Produktes **rac-83a** waren verglichen mit der Literatur, sehr gut.<sup>80,81</sup>

### 3.8.3 Synthese von Heck-Produkten mit unterschiedlichen 9a-Substituenten

Um seine Anwendungsbreite zu untersuchen, wurde nach diesem Protokoll die Cyclisierung verschiedener *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine mit einen 4-(2-Brombenzyl)-Substituenten versucht (Tabelle 11).

**Tab. 11** Synthese 9a-substituierter Tetrahydro-3-azafluorene mit Hilfe der Heck-Reaktion



Eintrag	Edukt	R	Heckprodukt	Ausbeute (%)
1	<b>97f</b>	Me	<b>rac-83b</b>	86
2	<b>97g</b>	<i>i</i> Pr	<b>rac-83c</b>	79
3	<b>97d</b>	Ph	<b>rac-83d</b>	69
4	<b>97c</b>	Et	<b>rac-83e</b>	66
5	<b>97b</b>	CO <sub>2</sub> Et <sup>a)</sup>	<b>rac-83f</b>	48

<sup>a)</sup> 8h Reaktionszeit

Das *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **97f** mit einem Methylrest in 4-Position konnte in einer Ausbeute von 86% erfolgreich in das entsprechende Heck-Produkt **rac-83b** überführt werden. Möglicherweise ist ein sterisch anspruchsloser Rest, welcher zusätzlich die Flexibilität des Ringsystems im Übergangszustand wenig behindert, für die Ausbeute vorteilhaft (Tab. 11, Eintrag 1). Das Tetrahydro-3-azafluoren mit *i*Pr-Rest in 9a-Position **rac-83c** wurde in einer Ausbeute von über 79% erhalten (Tab. 11, Eintrag 2). Das Heck-Produkt mit einem Ph-Rest **rac-83d** konnte mit 69% Ausbeute isoliert werden (Tab. 11, Eintrag 3). Eine erstaunlich geringe Ausbeute

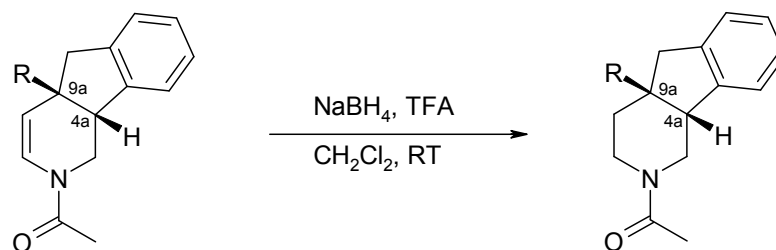
wurde von dem Tetrahydro-3-azafluoren mit einem Ethylrest in 4-Position, **rac-83e**, erhalten. Der Ethylrest sollte sterisch weniger anspruchsvoll als z.B. der Isopropylrest in **rac-83c** sein. Offenbar sind sterische Effekte für die beobachteten Ausbeuten nur teilweise verantwortlich und es müssen auch elektronische Effekte in Betracht gezogen werden (Tab. 11, Eintrag 4). Von solchen Effekten ist auch im Fall des Tetrahydro-3-azafluoren **rac-83f** mit einem Carboxyethylrest in 9a-Position auszugehen, welches in 48%-iger Ausbeute erhalten worden ist (Tab. 11, Eintrag 5). Mit Hilfe von DPGSE-NOE NMR-Experimenten konnte an den Verbindungen **rac-83a–c** sowie **rac-83e** gezeigt werden, dass die Methyl- oder Methylenprotonen in den jeweiligen 9a-Substituenten R und das gegenüberstehende Ring-gebundene 4a-Methinproton *cis*-zueinander stehen. Es darf angenommen werden, dass dies auch auf die Derivate mit einem Phenylrest **rac-83d** und einem Carboxyethylrest **rac-83f** zutrifft. Die Reaktion ist *cis*-selektiv. Diese Eigenschaft wird in der Literatur<sup>88</sup> auf eine geringere Ringspannung bei *cis*-Anellierung im Vergleich zur *trans*-Anellierung zurückgeführt.

### 3.8.4 Synthese von *N*-Acetyl-hexahydro-3-azafluorenen

Durch Reduktion der Doppelbindung in den Tetrahydro-3-azafluorenen **rac-83a–rac-83f** lassen sich Hexahydro-3-azafluoren-Derivate darstellen. Solche Verbindungen wurden in der Vergangenheit als potentielle Wirkstoffe untersucht. Dabei zeigten Derivate der Hexahydro-3-azafluorene u.a. Wirkung als Integrininhhibitoren,<sup>89</sup> Spermio-genesehemmer<sup>90</sup> und Serotoninrezeptoragonisten und -antagonisten.<sup>91</sup> Verbindungen mit Hexahydro-3-azafluoren-Gerüst stellen daher mögliche Ausgangsstrukturen in der Entwicklung neuer Arzneistoffe dar.

Die Literaturrecherche ergab, dass Verbindungen, welche in 9a-Position einen anderen Substituenten als ein Wasserstoffatom tragen, noch nicht bekannt sind. Mit dem bekanntesten Verfahren zur Synthese von Hexahydro-3-azafluorenen,<sup>92</sup> dessen Schlüsselschritte die Michael-Addition von Aryl-Grignardverbindungen an Isoarecolinalkylester und ein Ringschluss durch Friedel-Crafts-Acylierung sind, ist eine direkte Synthese 9a-substituierter Derivate nicht ohne weiteres möglich.

Durch Behandlung mit Natriumborhydrid in TFA<sup>34</sup> ließen sich die Heck-Produkte **rac-83a–f** in die 9a-substituierten *N*-Acetyl-hexahydro-3-azafluorene **rac-84a–f** überführen. (Tabelle 12).

**Tab. 12** Synthese racemischer 9a-substituierter-*N*-Acetyl-hexahydro-3-azafluorene

***rac*-83a** R = Bn  
***rac*-83b** R = Me  
***rac*-83c** R = *i*Pr  
***rac*-83d** R = Ph  
***rac*-83e** R = Et  
***rac*-83f** R = CO<sub>2</sub>Et

***rac*-84a**  
***rac*-84b**  
***rac*-84c**  
***rac*-84d**  
***rac*-84e**  
***rac*-84f**

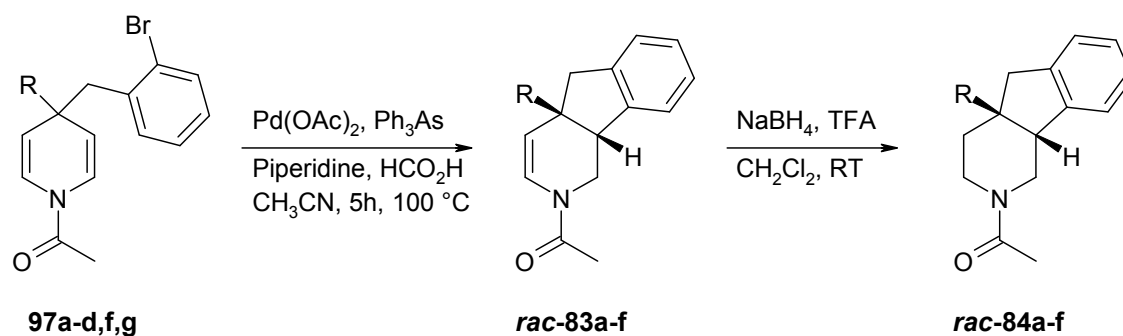
Eintrag	Edukt	R	Produkt	Ausbeute (%)
1	<b><i>rac</i>-83c</b>	<i>i</i> Pr	<b><i>rac</i>-84c</b>	84
2	<b><i>rac</i>-83e</b>	Et	<b><i>rac</i>-84e</b>	74
3	<b><i>rac</i>-83a</b>	Bn	<b><i>rac</i>-84a</b>	72
4	<b><i>rac</i>-83d</b>	Ph	<b><i>rac</i>-84d</b>	71
5	<b><i>rac</i>-83b</b>	Me	<b><i>rac</i>-84b</b>	70
6	<b><i>rac</i>-83f</b>	CO <sub>2</sub> Et	<b><i>rac</i>-84f</b>	64

Die Ausbeuten lagen zwischen 84% und 64%. Die beste Ausbeute wurde erzielt, wenn das Heckprodukt mit dem Isopropylrest ***rac*-83c** eingesetzt wurde. Das entsprechende 9a-Isopropyl-substituierte *N*-Acetyl-hexahydro-3-azafluoren ***rac*-84c** wurde mit einer Ausbeute von 84% erhalten (Tab. 12, Eintrag 1). Die *N*-Acetyl-hexahydro-3-azafluoren-Derivate mit einem Ethylrest ***rac*-84e**, Benzylrest ***rac*-84a**, und einem Phenylrest ***rac*-84d** in 9a-Position (Tab. 12, Eintrag 2, 3, und 4) wurden in Ausbeuten von über 70% isoliert.

Ein Einfluss des sterischen Anspruches der Reste in 9a-Position war bei diesen Versuchen nicht zu erkennen. Der Methylrest, dessen sterischer Anspruch verglichen mit dem der anderen Substituenten gering ist, lieferte das *N*-Acetyl-hexahydro-3-azafluoren-derivat ***rac*-84b** in einer vergleichsweise geringen Ausbeute von 70%. (Tab. 12, Eintrag 5). Besonders auffällig war das Derivat mit dem Carbonsäureethylesterrest in 9a-Position ***rac*-84f**. Es wurde mit einer Ausbeute von 64% erhalten (Tab. 12, Eintrag 6). Der Carbonsäureethylesterrest ist unter den sauren Reaktionsbedingungen gefährdeter gegen Hydrolyse oder Reduktion im Vergleich zu den Alkylsubstituenten.<sup>93</sup>

Wie auch schon bei allen zuvor isolierten *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridinen, z.B. **97a–g** beeinflusst der *N*-Acetylrest durch den partiellen Doppelbindungscharakter der Amidbindung die Signalsätze in den  $^1\text{H}$  NMR-Spektren. Ein solcher Effekt wurde auch für die Verbindungen **rac-83a–f** und **rac-84a–f** erwartet. In der Tat wurden in den  $^1\text{H}$  NMR-Spektren der Heck-Produkte **rac-83a–f** immer zwei Signalsätze gefunden, bei denen eine Verteilung des Haupt- und Nebenisomers im Verhältnis von ~80:20 vorlag (Tabelle 13). Durch nachfolgende Hydrierung der Heck-Produkte wurden die Verbindungen **rac-84a–f** in guten Ausbeuten erhalten. In diesen Verbindungen hatte sich der Anteil der Nebenisomere gegenüber den Hauptisomeren vergrößert, das Verhältnis lag bei etwa 55:45 (Tabelle 13).

**Tab. 13** Gegenüberstellung der Ausbeuten und Isomerenverhältnisse in den Heck-Produkten **rac-83** und den Reduktionsprodukten **rac-84a–f**



Eintrag		R	Isomeren- verhältnis <sup>a)</sup>		Isomeren- Verhältnis <sup>a)</sup>	Ausbeute <sup>b)</sup>
1	<b>rac-83a</b>	Bn	82:18	<b>rac-84a</b>	57:43	72
2	<b>rac-83b</b>	Me	81:19	<b>rac-84b</b>	56:44	64
3	<b>rac-83c</b>	<i>i</i> Pr	82:18	<b>rac-84c</b>	52:48	84
4	<b>rac-83d</b>	Ph	82:18	<b>rac-84d</b>	61:39	71
5	<b>rac-83e</b>	Et	82:18	<b>rac-84e</b>	55:45	74
6	<b>rac-83f</b>	CO <sub>2</sub> Et	79:21	<b>rac-84f</b>	53:47	64

<sup>a)</sup> Das Isomerenverhältnis wurde durch  $^1\text{H}$  NMR bestimmt. <sup>b)</sup> zum Vergleich aus Tabelle 12 übernommen.

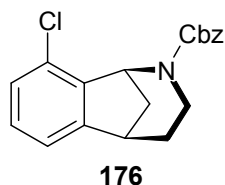
Diese neue Verteilung ist nur möglich, wenn sich die Konformere in den Heck-Produkten **rac-83a–f** in einem Austausch miteinander befinden. Sie müssen daher Rotationsisomere und keine Konfigurationsisomere sein.

### 3.9 Benzomorphone

#### 3.10 Synthese 5-Brombenzyl-substituierter 7,8-Benzomorphone

Der Begriff Benzomorphan leitet sich vom Morphin, dem Hauptalkaloid des Opiums ab, in dem das 6,7-Benzomorphan eine Teilstruktur ist. Morphin und die strukturell verwandten Benzomorphone wie das als Antitussivum genutzte Dextromethorphan **6** (vgl. Abb. 2) besitzen bedeutende pharmakologische Eigenschaften. Verschiedene Benzomorphanderivate wurden daher als potentielle Ausgangsstoffe für die Entwicklung neuer Arzneistoffe synthetisiert.<sup>94</sup>

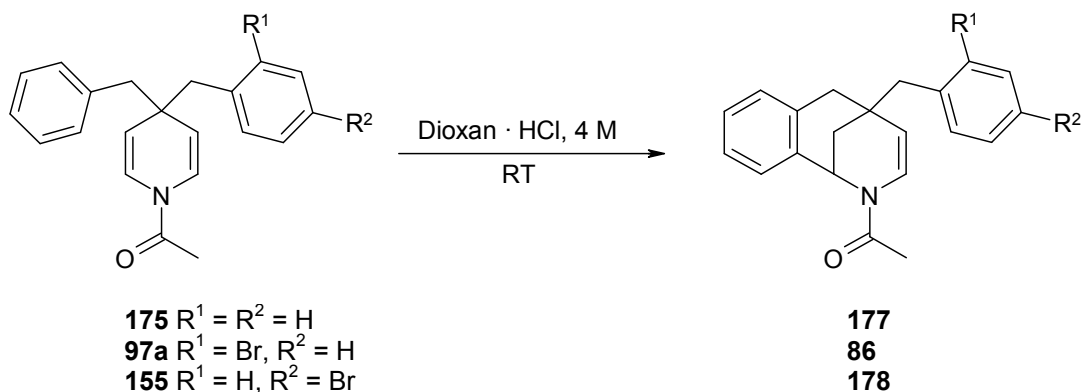
Für biologische Untersuchungen haben beispielsweise Sahn und Martin<sup>95</sup> Norbenzomorphanderivate wie **176** (Abbildung 5) mit einem Chlor-substituierten Arylrest synthetisiert. Durch die Chlor-Substitution konnten in weiteren Reaktionen mit Hilfe der Buchwald-Hartwig- und der Suzuki-Miyaura-Reaktion weitere organische Reste eingeführt werden. Auf diese Weise wurden Bibliotheken substituerter Norbenzomorphone für biologische Testverfahren aufgebaut.



**Abb. 5** Norbenzomorphan nach Sahn und Martin mit Chlor-substituiertem Arylrest<sup>95</sup>

Auch die von mir synthetisierten 4-Brombenzyl-substituierten *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine mit einem Benzylrest in 4-Position erschienen geeignet, um 7,8-Benzomorphone mit Brom-substituierten Arylresten zu synthetisieren. Dazu sollte die Friedel-Crafts-Alkylierung nach Schmaunz<sup>34</sup> verwendet werden, welche im Arbeitskreis entwickelt worden war (Tabelle 14).

Mit dieser Synthese konnte Schmaunz beispielsweise das 4,4-Dibenzyl-substituierte *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **175** durch Rühren in Dioxan · HCl während 3 h bei Raumtemperatur in einer Ausbeute von 97% in das Benzomorphanderivat **177** überführen (Tab. 14, Eintrag 1).

**Tab. 14** Synthese Brombenzyl-substituierter Benzomorphone

Eintrag	Edukt	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Zeit (h)	Produkt	Ausbeute (%)
1	<b>175</b> <sup>a)</sup>	H	H	3.0	<b>177</b> <sup>b)</sup>	97
2	<b>97a</b>	Br	H	3.5	<b>86</b>	(50) <sup>c)</sup>
3	<b>97a</b>	Br	H	24	<b>86</b>	95
4	<b>155</b>	H	Br	24	<b>178</b>	94

<sup>a)</sup> Aus der Literatur 34, Molekül 14f. <sup>b)</sup> Aus der Literatur 34, Molekül 15f. <sup>c)</sup> Aus dem <sup>1</sup>H NMR des Rohproduktes bestimmt

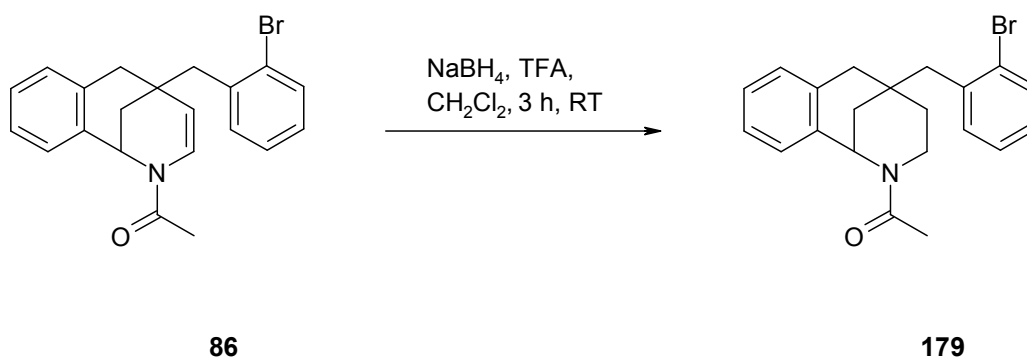
Bei Anwendung desselben Verfahrens auf das von mir synthetisierte 4-(2-Brombenzyl)-4-benzyl-substituierte *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **97a** wurde festgestellt, dass nach 3.5 h nur etwa 50% des Eduktes zu **86** umgesetzt worden waren (Tab. 14, Eintrag 2). In einem weiteren Ansatz konnte eine vollständige Umsetzung erst nach 24 h festgestellt werden. Nach Aufarbeitung mit Phosphatpuffer pH 7 und anschließender Säulenchromatographie konnte dann das 2-Brombenzyl-substituierte Benzomorphan **86** in einer Ausbeute von 95% isoliert werden (Tab. 14, Eintrag 3). Mit der gleichen Methode konnte ausgehend von **155** als Edukt das 4-Brombenzyl-substituierte Benzomorphan **178** in 94% Ausbeute synthetisiert werden (Tab. 14, Eintrag 4).

Die geringere Geschwindigkeit der mit **97a** als Edukt beobachteten Reaktion im Vergleich zu der von Schmaunz an **175** beobachteten Reaktion liegt möglicherweise u.a. daran, dass nur der elektronenreichere Benzylrest unter den Reaktionsbedingungen in einer  $S_EAr$ -Reaktion reagieren kann.

Der Benzylrest mit dem Brom-Substituenten dagegen ist durch den induktiv-elektronenziehenden Effekt des Bromatoms so elektronenarm, dass die Geschwindigkeit der  $S_EAr$ -Reaktion bei der gegebenen Temperatur stark verlangsamt ist. Es ist bekannt, dass Halogenatome die Geschwindigkeit der

Zweitsubstitution stark herabsetzen. So läuft die Nitrierung von<sup>16</sup> Chlorbenzol wesentlich langsamer ( $k_{\text{rel.}} = 0.033$ ) als die von Benzol ( $k_{\text{rel.}} = 1.0$ ) ab. Damit steht für die  $S_{\text{E}}\text{Ar}$ -Reaktion an meinem System unter diesen Reaktionsbedingungen lediglich ein reaktiver Rest zur Verfügung, anstelle von zweien. Auf diese Weise wird die „Konzentration“ an reaktiven Resten gesenkt und die Reaktion läuft langsamer ab.

Durch die Behandlung der Brombenzyl-substituierten Benzomorphone mit  $\text{NaBH}_4$  und TFA sollte eine Reduktion der Enamiddoppelbindungen möglich sein. Diese Reaktion wurde an dem Benzomorphanderivat **86** exemplarisch durchgeführt. Das gewünschte Reduktionsprodukt **179** wurde in einer Ausbeute von 90% isoliert (Schema 42).

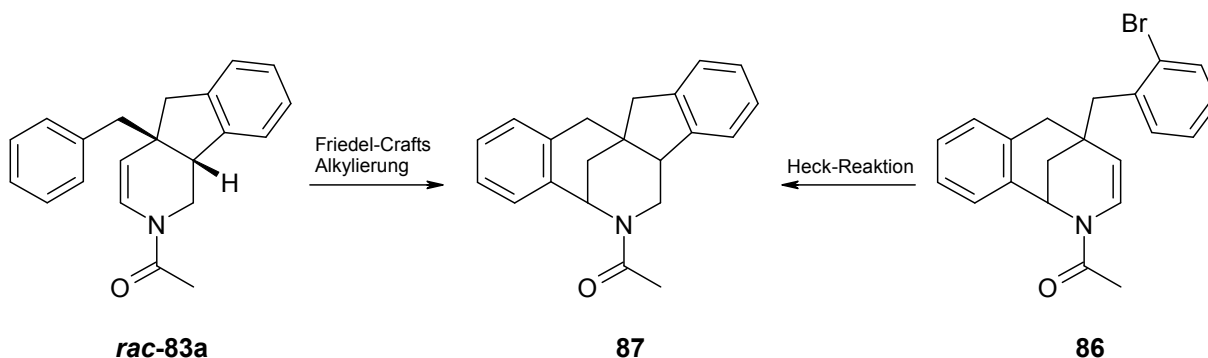


**Schema 42** Hydrierung eines brombenzyl-substituierten Benzomorphans

### 3.10.1 Zweifacher Ringschluss

Eine Sequenz aus Heck-Reaktion und Friedel-Crafts-Alkylierung sollte die Synthese des Pentacyclus **87** erlauben. Dazu kann man einerseits vom Heck-Cyclisierungsprodukt *rac*-**83a** ausgehen, und eine intramolekulare Friedel-Crafts-Reaktion anschließen, oder man geht vom Benzomorphanderivat **86** aus und führt eine Heck-Reaktion durch (Schema 43).





**Schema 43** Verschiedene Syntheserouten zum Pentacyclus **87**

Alle von mir durchgeführten Heck-Reaktionen am Benzomorphanderivat **86** verliefen negativ. In keinem Fall konnte das Cyclisierungsprodukt **87** beobachtet werden. Daher wurde ein anderer Weg eingeschlagen und das Heck-Produkt *rac*-**83a** in Dioxan · HCl gelöst und zunächst bei RT gerührt. Nachdem mit Dioxan · HCl bei Raumtemperatur kaum Umsetzung erzielt wurde, wurde der Ansatz in einem Mikrowellenreaktor erhitzt. Das verschlossene Mikrowellengefäß sorgt dabei dafür, dass keine HCl-haltigen Dämpfe austreten. Nach 3 h Erhitzen im Mikrowellenreaktor bei 100 °C war das Edukt verbraucht. Nach Säulenchromatographie wurden jedoch nur etwa 6% des gewünschten Produktes **87** gefunden, neben einer Fraktion, die unidentifizierbares harziges Nebenprodukt enthielt. Anders als das Produkt **87** lief dieses Nebenprodukt nur schlecht in einem Laufmittel aus Heptan und Ethylacetat. Es ist zu vermuten, dass während der Reaktion die Amidbindung zum Teil hydrolysiert wurde. Mit der Folge, dass das Dihydropyridin als Hydrochlorid vorlag. Womöglich war Feuchtigkeit durch das punktierte Septum in den Reaktionsansatz eingedrungen.

Das Harz wurde über Nacht mit Acetylchlorid gerührt. Mit Hilfe eines DCs konnte anhand einer Referenz des gewünschten Produktes **87** gezeigt werden, dass im Rückstand nach Rühren mit Acetylchlorid das Produkt **87** wieder entstanden war, also die „Hydrolyse“ umgekehrt würde.

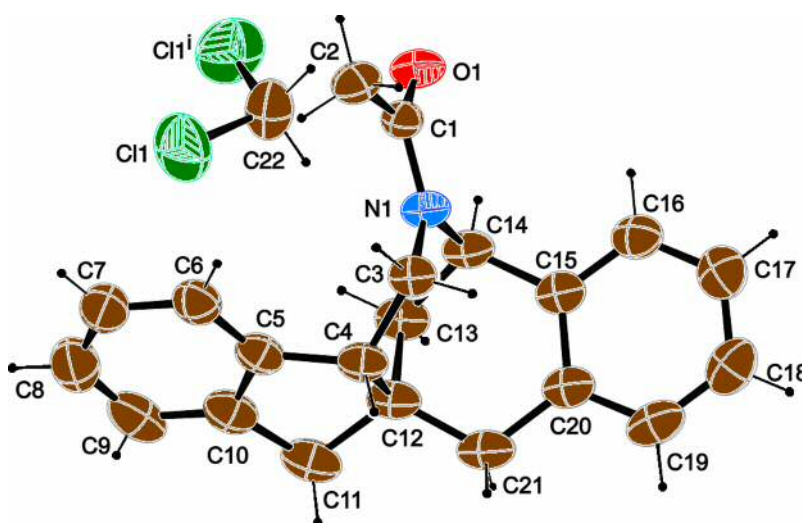
In weiteren Experimenten gelang es, durch den Zusatz von vier Äquivalenten Acetylchlorid zu den Reaktionsansätzen, diese Nebenreaktion weitgehend zu unterdrücken. Es ist davon auszugehen, dass eventuell vorhandene Feuchtigkeit unter Bildung von HCl und Essigsäure entfernt würde.

Die Reaktion lief nur sehr schleppend ab. Durch Erhitzen im Mikrowellenreaktor auf 100 °C über eine Zeitspanne von 46h konnte **rac-87** in einer Ausbeute von immerhin 18% isoliert werden (Schema 44).



**Schema 44** Synthese des Pentacyclus **rac-79**

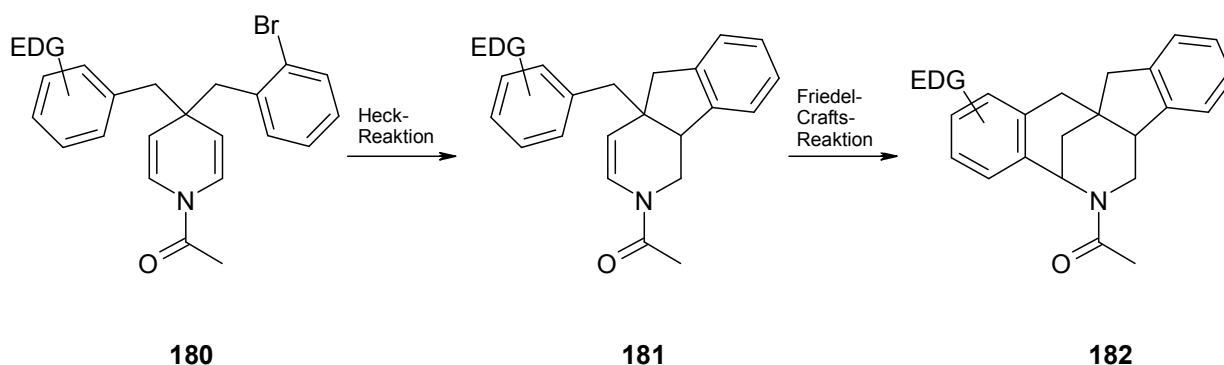
Schließlich gelang es auch Kristalle der Verbindung aus einer Lösung von Pentan und Et<sub>2</sub>O unter Zugabe von ein paar Tropfen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> als Lösungsmittel zu erhalten. Mit Hilfe der Röntgenstruktur eines der Kristalle konnte die räumliche Anordnung aller Stereozentren der Verbindung in diesem Kristall bestimmt und damit zugleich die Struktur des Moleküls bewiesen werden. Die Abbildung 6 zeigt eines von zwei Enantiomeren, welche in dem Kristall der Raumgruppe C2/c vorliegen. Die Kristalle enthielten auch CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, welches als Lösungsmittel zusammen mit Pentan und Et<sub>2</sub>O zum Umkristallisieren verwendet worden war (Abbildung 6).



**Abb. 6** Röntgenkristallographisch bestimmte Struktur von **rac-87**

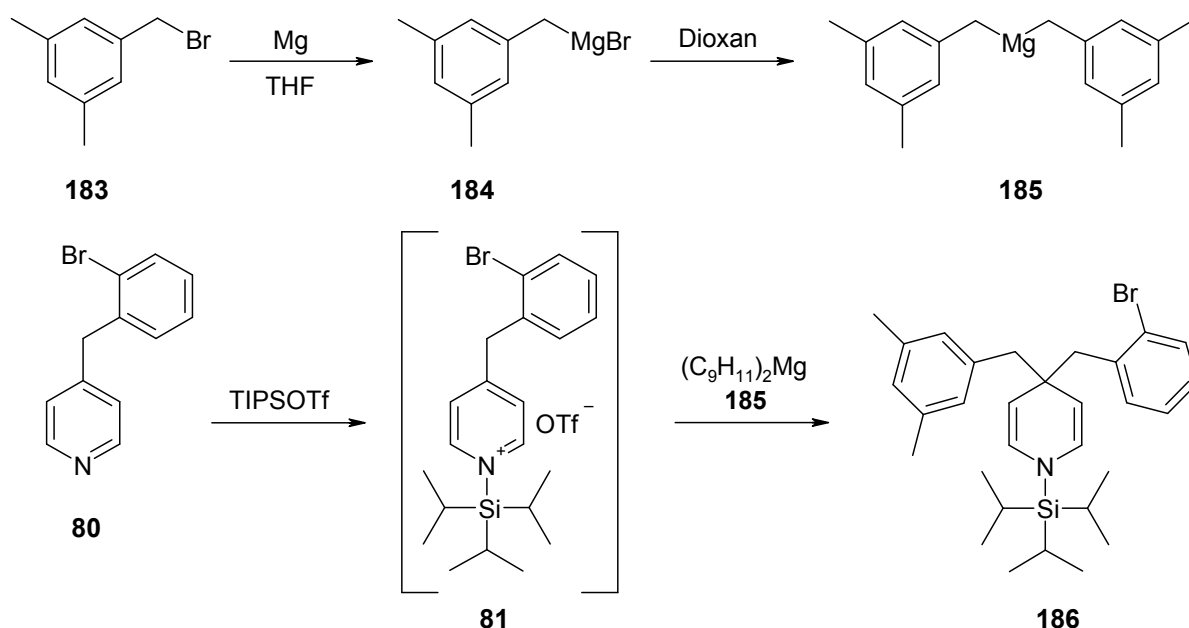
### 3.10.2 Friedel-Crafts-Cyclisierung an *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridinen mit einem elektronenreichen Rest in 4-Position

Die Friedel-Crafts-Cyclisierung von **rac-83a** zu **rac-87** war nur unter vergleichsweise drastischen Bedingungen abgelaufen und hatte nur mäßige Ausbeuten an **rac-87** geliefert. Daher sollte ein *N*-Acyl-1,4-dihydropyridin **180** entwickelt werden, welches neben dem 2-Brombenzylrest in der 4-Position einen elektronenreichen Benzylrest enthält (Schema 45). Der Benzylrest sollte elektronenliefernde Gruppen (EDG) tragen und so gegenüber dem intermediär gebildeten *N*-Acyliminiumion in der geplanten  $S_EAr$  reaktiv sein. Bei einem geeignet substituierten Edukt wie **180** sollte zuerst der halogenierte Benzylrest in einer Heckreaktion umgesetzt werden, so dass das Produkt **181** erhalten würde. In einer darauf folgenden Friedel-Crafts-Alkylierung würde dann der elektronenreiche Benzylrest den Ring zu **182** schließen (Schema 45).



**Schema 45** Geplante Synthese eines Pentacyclus

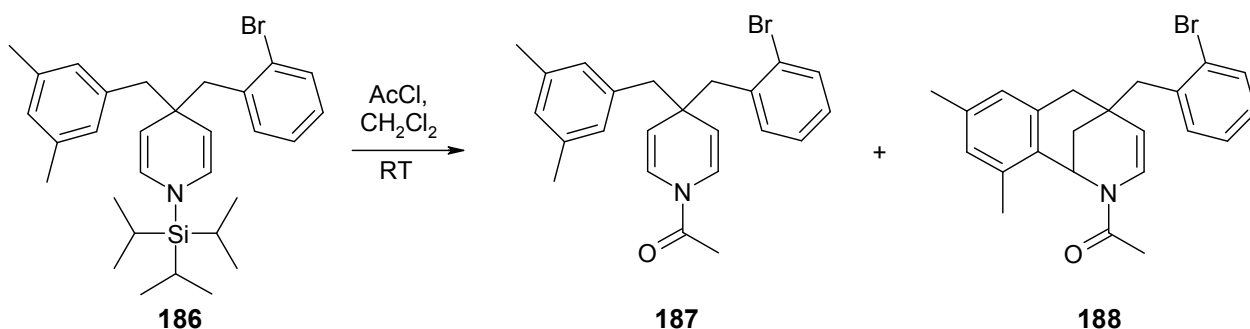
Das  $\alpha$ -Brommesitylen **183** wäre eine geeignete Vorstufe, um ein Grignardreagenz zur Einführung eines 3,5-Dimethylbenzyl-substituierten Restes mit zwei sich verstärkenden ortho- und para- dirigierenden Methylgruppen herzustellen. Dieses Grignardreagenz<sup>96</sup> **184** liess sich wie gewöhnlich generieren. Durch Fällung mit Dioxan wurde dieses in ein Diorganomagnesiumreagenz **185** des  $\alpha$ -Brommesitylens überführt (Schema 46).



**Schema 46** Darstellung von Magnesiumorganylen des  $\alpha$ -Brommesitylens und Synthese eines *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins mit 3,5-Dimethylbenzyl- sowie 2-Brombenzyl-Rest

Das 4-(2-Brombenzyl)pyridin **80** wurde nach dem von Bräckow beschriebenen Verfahren<sup>27</sup> mit TIPSOTf aktiviert, um das *N*-Silylpyridiniumsalz **81** zu generieren. Dieses wurde anschließend mit dem Diorganomagnesiumreagenz **185** umgesetzt, wodurch das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **186** erhalten wurde. Dies konnte durch Säulenchromatographie jedoch nicht vollständig von den Nebenprodukten der Gignard-Reaktion abgetrennt werden. Bei den *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen ist häufige Säulenchromatographie auch dann, wenn sie über Aluminiumoxid der Brockmann Aktivität III durchgeführt wird, mit Verlusten an Ausbeute verbunden (vgl. Abschnitt 3.2.3). Daher wurde wie schon in Abschnitt 3.2.3 und 3.6 bei analogen Verbindungen beschrieben versucht, das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **186** durch Behandeln mit Acetylchlorid in **187** zu überführen.

Bei dieser Reaktion wurde beobachtet, dass sich nicht wie erwartet ein, sondern zwei Produkte bildeten. Zum einen wurde das gewünschte Acylierungsprodukt **187** in einer Ausbeute von 6.5% erhalten, zum anderen das Benzomorphanderivat **188** in einer Ausbeute von 34% isoliert. Die im Acetylchlorid enthaltenen Spuren von HCl hatten offenbar genügt, um einen Ringschluss durch intramolekulare Friedel-Crafts-Reaktion und so die Bildung von **188** zu bewirken (Schema 47).

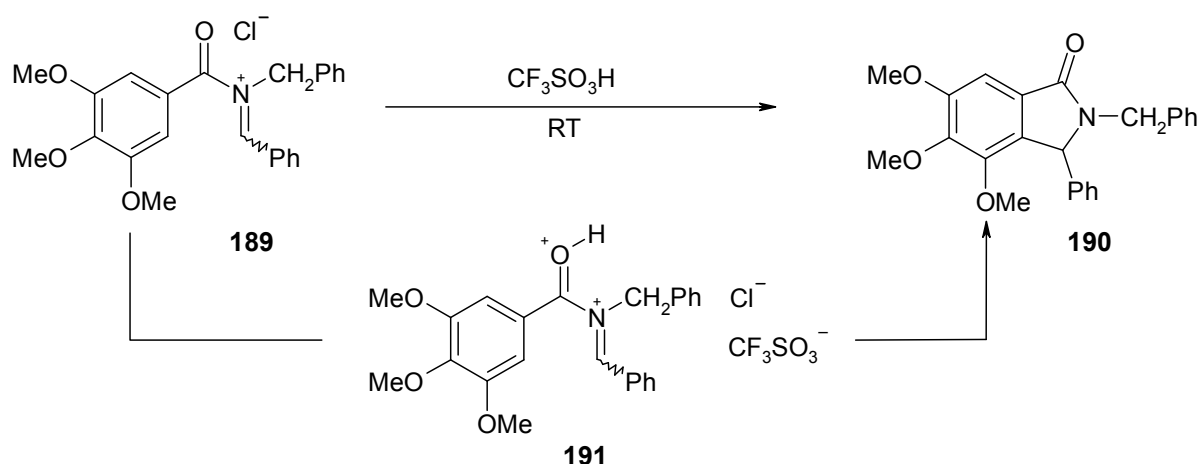


**Schema 47** Intramolekulare Friedel-Crafts-Reaktion in Gegenwart von AcCl

Das Experiment zeigte, dass elektronenreiche Aromaten wie erwartet wesentlich leichter Friedel-Crafts-Reaktionen eingehen. Eine Reaktion während der Acylierung mit Acetylchlorid ist allerdings an **186** zum ersten Mal beobachtet worden. Eine Heck-Reaktion wurde aufgrund der geringen Menge an **187** und der Erfahrung mit Heck-Reaktionen an Benzomorphanen wie **188** nicht mehr durchgeführt. Um erfolgreich Benzomorphanssysteme aufbauen zu können, müsste ein Zugang zu größeren Mengen der Verbindung **186** oder vergleichbaren *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen mit elektronenreichen Benzylresten geschaffen werden.

### 3.10.3 Cyclisierungsversuche in Gegenwart von Trifluormethansulfonsäure

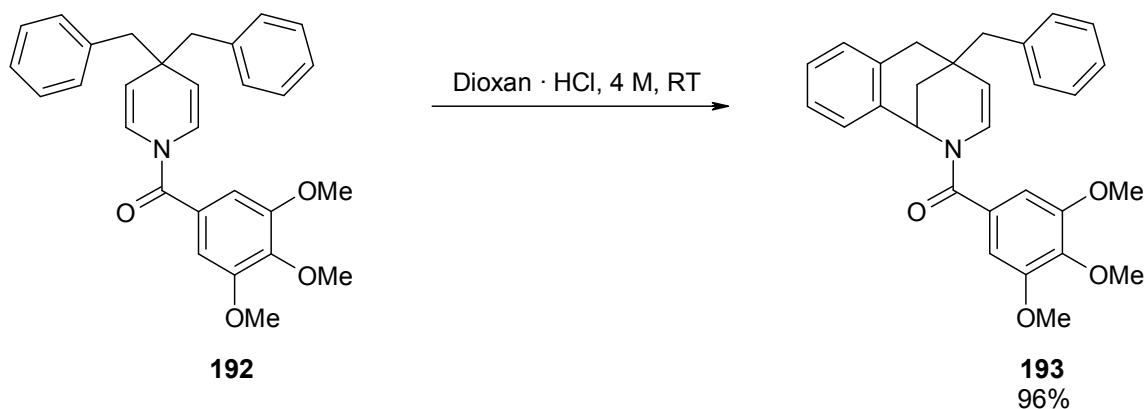
Ein weiteres Beispiel für eine intramolekulare Cyclisierungsreaktion von *N*-Acyliminiumsalzen mit elektronenreichen Aromaten in Gegenwart starker Säuren ist in Schema 48 dargestellt.<sup>97</sup> Das *N*-Acyliminiumion **189** wird während 2 h mit Trifluormethansulfonsäure umgesetzt, wobei das Produkt **190** gebildet wird. Dabei entsteht vermutlich die dikationische Spezies **191** als Intermediat, welche letztendlich zum Produkt **190** cyclisiert. Diese Reaktion wird in Anlehnung an die als Nazarov-Cyclisierung bekannte säurekatalysierte Cyclisierung von Divinylketonen zu Cyclopentenon als *aza*-Nazarov-Reaktion bezeichnet (Schema 48).



**Schema 48** Aza-Nazarov-Reaktion nach Klumpp<sup>97</sup>

Die Reaktionsbedingungen dieser Aza-Nazarov-Reaktion sind sehr nahe an den im Arbeitskreis zur Synthese von Benzomorphanen genutzten Bedingungen. Bei diesen Benzomorphan-synthesen wird HCl als Reagenz gelöst in Dioxan eingesetzt. Dieses ist bekanntlich ebenfalls eine vergleichsweise starke Säure. Es sollte daher untersucht werden, ob eine Aza-Nazarov-Reaktion stattfinden kann, wenn das von mir synthetisierte *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **192** (vgl. Abschnitt 3.13), welches ebenfalls ein Derivat der elektronenreichen Gallussäure darstellt, mit starken Säuren umgesetzt würde.

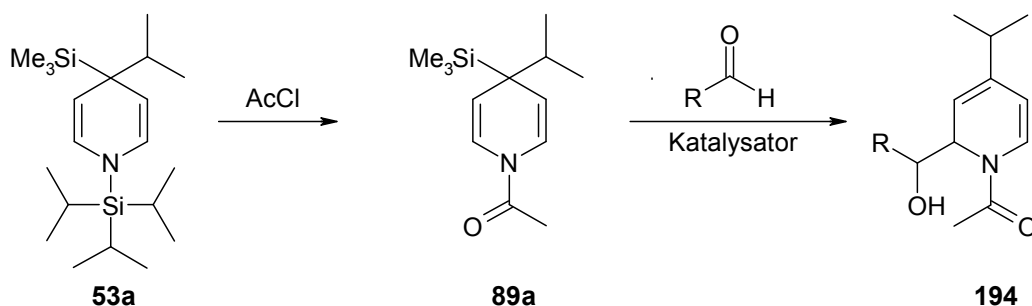
Entsprechend wurde eine Umsetzung des *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridins **192** nach Literatur vorgenommen (Schema 49). Dazu wurde das Edukt **192** in 5 Äquivalenten Trifluormethansulfonsäure bei Raumtemperatur gerührt. Die Kontrolle der Reaktion durch DC offenbarte die Bildung nur eines Produktes. Nach 24 h konnte immer noch Edukt beobachtet werden. Als einziges Produkt konnte das Benzomorphan-derivat **193** isoliert werden, welches in einer Ausbeute von 60% erhalten wurde. Mit dem im Arbeitskreis etablierten Verfahren<sup>35</sup> basierend auf der Verwendung von Dioxan · HCl konnte dagegen nach 26 h eine Ausbeute von **193** von 96% erhalten werden (Schema 49). Ein Aza-Nazarov-Produkt jedoch konnte in keinem Fall entdeckt werden.



**Schema 49** Synthese des Benzomorphanderivates **205**

### 3.11 Reaktionen 4,4-disubstituierter *N*-Silyl- und *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine mit einem 4-Trimethylsilyl-Rest

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit sollte untersucht werden, wie *N*-Silyl- und *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine mit einem 4-Trimethylsilyl-Rest als Synthesebausteine genutzt werden können. Aufgrund ihrer Allylsilan-Partialstruktur würden sich 4,4-disubstituierte *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine wie **53a** bzw. *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine wie **89a** für Umsetzungen mit Elektrophilen wie Aldehyden, d.h. Sakurai-Reaktionen anbieten (Schema 50).

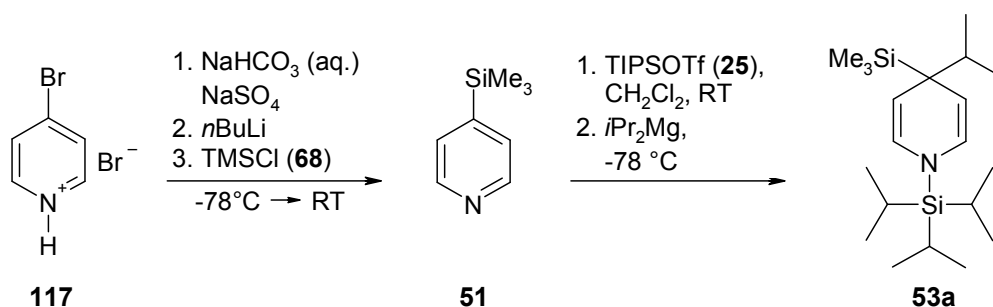


**Schema 50** Nutzung der Allylsilanpartialstruktur in **53a** bzw. **89a** zur Synthese von **194**

Dabei würden möglicherweise 1,2-Dihydropyridine wie **194** gebildet, welche für weitere Umsetzungen wie Diels-Alder-Reaktionen nützlich sein könnten.

### 3.11.1 Optimierung der Synthese des 4-Isopropyl-1-triisopropylsilyl-4-trimethylsilyl-1,4-dihydropyridins

Das dazu notwendige *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **53a** wurde erstmals von Sperger synthetisiert. Dazu nutzte er das von Bräckow entwickelte Verfahren zur Synthese 4,4-disubstituierter *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine.<sup>27</sup> Nach diesem Verfahren hat Sperger 4-Trimethylsilylpyridin **51** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit TIPSOTf **25** aktiviert. Die so gebildete Lösung eines *N*-Silylpyridiniumsalzes **52** wurde auf -78 °C gekühlt und mit Diisopropylmagnesium versetzt. Nach einer Stunde wurde wässrig aufgearbeitet und **53a** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 34% als farbloses Öl isoliert werden (Schema 51).<sup>33</sup>

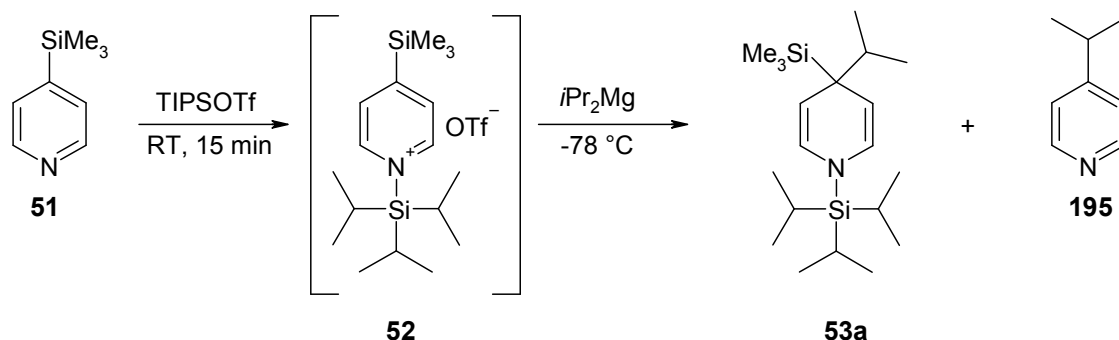


**Schema 51** Synthese von **51** analog Wanner und Hoesl<sup>25</sup> und **53a** nach Sperger<sup>33</sup>

Für weitere Experimente war die Darstellung größerer Mengen an **53a** notwendig. Daher sollte die Synthese von **53a** verbessert werden (Tabelle 14). Da das als Edukt zugrunde liegende 4-Trimethylsilylpyridin **51** kommerziell schwer erhältlich ist, wurde dieses sowohl von Sperger<sup>33</sup> als auch von mir mit Hilfe einer im Arbeitskreis entwickelten Methode hergestellt.<sup>25</sup> Diese Synthese beruht auf einem Halogen-Metall-Austausch an 4-Brompyridin, welches aus dem 4-Brompyridinhydrobromid (**117**) durch Extraktion mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung erhalten wurde, mit Butyllithium und anschließender Abfangreaktion des Pyridin-Metallorganyls mit Trimethylsilylchlorid (**68**).

In Tabelle 15 Eintrag 1 ist das ursprünglich von Sperger durchgeführte Experiment<sup>33</sup> dargestellt. Unter modifizierten Bedingungen, d.h. 2 h Reaktionszeit bei -78 °C gelang es mir, **53a** in einer Ausbeute von 63% als farblosen Feststoff zu isolieren (Tab. 15, Eintrag 2).



Tab. 15 Optimierung der Synthese von **53a**

Eintrag	$i\text{Pr}_2\text{Mg}$ (Äquiv.)	T (°C)	t (h)	Konzentration (mol/L)	Ausbeute <b>53a</b> (%)
1 <sup>a)</sup>	2	-78	1.0	0.06	34 <sup>a)</sup>
2	2	-78	2.0	0,16	63
3	2	-78	18	0.25	71
4	2	-78	18	0.25	66
5	2	-78	18	0.25	83

Allgemeine Angaben zur Tabelle: Pyridinderivat in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt und mit TIPS-Triflat 15 min bei RT gerührt, dann bei  $-78^\circ\text{C}$ , Diisopropylmagnesium zugesetzt. <sup>a)</sup> Von Sperger in seiner Dissertation beschriebener Versuch.

Die von ein auf zwei Stunden verlängerte Reaktionszeit und eine Ansatzkonzentration von 0.16 M können dies bewirkt haben. Die ursprünglich von Bräckow<sup>27</sup> vorgeschlagene Konzentration liegt bei 0.125 M. Da eine höhere Ansatzkonzentration möglicherweise günstig war, wurde in einer weiteren Reaktion eine Ansatzkonzentration von 0.25 M eingesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 18h über Nacht rühren gelassen und dann mit Phosphatpuffer pH 7 abgebrochen, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und säulenchromatographisch aufgereinigt. Die Verbindung **53a** wurde so in einer Ausbeute von 71% isoliert (Tab. 15, Eintrag 3).

Da eine größere Menge an **53a** hergestellt werden sollte, wurde die Ansatzgröße verdoppelt. In diesem Experiment wurde eine Ausbeute von 66% erreicht (Tab. 15, Eintrag 4). In keinem der durchgeführten Experimente konnte eine Addition an die 2-Position der *N*-Silylpyridiniumsalze festgestellt werden, was die hohe C-4-Selektivität der Additionsreaktion belegt.<sup>33</sup> Allerdings wurde immer wieder eine schwankende Menge an 4-Isopropylpyridin **195** beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass zunächst eine Addition des Diorganomagnesiumreagenzes an das intermediär

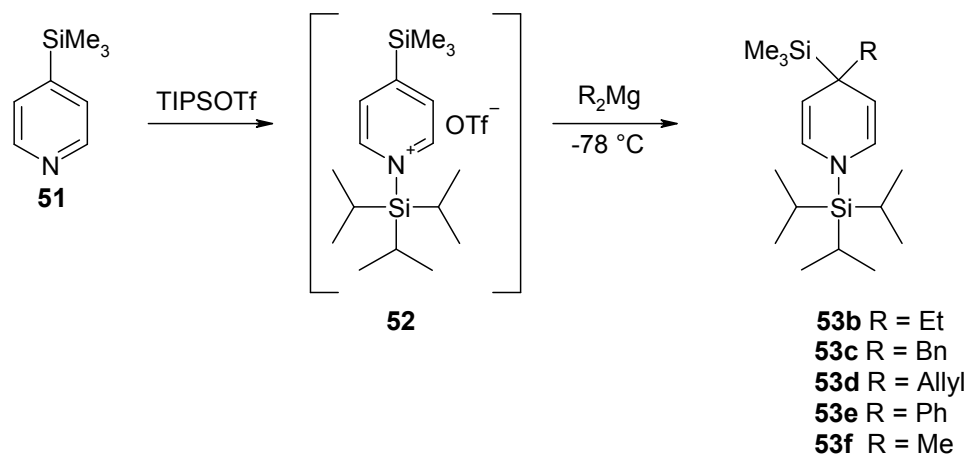
gebildetet *N*-Silylpyridiniumion stattfand, das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin jedoch im späteren Verlauf der Reaktion oder womöglich bei der Aufarbeitung oxidiert wurde.

Eine weitere Verbesserung der Ausbeute wurde schließlich erreicht, wenn auf einen strikten Sauerstoffausschluß während der Reaktion geachtet wurde. So wurde 4-Trimethylsilylpyridin **51**, ein Öl, vor der nächsten Reaktion durch das Freeze-Pump-Thaw-Verfahren<sup>98</sup> entgast, bevor es wie im vorhergehenden Versuch, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt und weiter umgesetzt wurde. Auf diese Weise wurde eine exzellente Ausbeute von 83% erreicht (Tab. 15, Eintrag 5).

### **3.11.2 Weitere *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine mit einem Trimethylsilyl-Rest und unterschiedlichen Resten in der 4-Position**

Unter den für die Darstellung des *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins **53a** entwickelten Reaktionsbedingungen sollten nun weitere Diorganomagnesiumverbindungen als Alkylierungsreagenzien eingesetzt werden, um die generelle Anwendbarkeit der Methode zur Synthese 4,4-disubstituierter *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine mit einem 4-Trimethylsilyl-Rest zu untersuchen. Anhand von <sup>1</sup>H NMR-Spektren der Rohprodukte wurde dabei untersucht, welche Nebenprodukte entstanden waren.

Gelegentlich wurden Pyridine als Nebenprodukte gefunden, die in der 2-Position mit einem Alkylrest substituiert worden waren. Ebenso ließen sich 4-substituierte Pyridine nachweisen, die offensichtlich durch Oxidation der 4,4-disubstituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine durch Verlust des 4-Trimethylsilyl-Restes entstanden waren.

**Tab. 16** Synthese verschiedener *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine mit einem 4-Trimethylsilyl-Rest

Eintrag	R <sub>2</sub> Mg (R)	t (h)	Produkt	Ausbeute (%) <sup>a)</sup>	Konversion (%) <sup>b)</sup>
1	Et	18	<b>53b</b>	76	93
2	Bn	18	<b>53c</b>	54	100
3	Allyl	18	<b>53d</b>	40	90
4	Ph	3	<b>53e</b>	0	-
5	Me	5	<b>53f</b>	0	-

<sup>a)</sup> Isolierte Ausbeute. <sup>b)</sup> Aus dem <sup>1</sup>H NMR des Rohproduktes bestimmt.

Die Alkylierungsreaktion des mit TIPSOTf aus **51** erzeugten *N*-Silylpyridiniumions mit Diethylmagnesium Addition von Diethylmagnesium lieferte das gewünschte *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins **53b** in einer ordentlichen Ausbeute von 76% (Tab. 16, Eintrag 1). Das <sup>1</sup>H NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte, dass das Edukt zu 93% umgesetzt und dabei ausschließlich das Produkt **53b** gebildet worden war. Ein 2-Additionsprodukt konnte bestenfalls in Spuren erahnt werden. Möglicherweise ist bei der säulenchromatographischen Aufreinigung Produkt oxidiert worden, so dass sich nur eine Ausbeute 76% ergab.

Die analoge Addition von Dibenzylmagnesium lief, dem <sup>1</sup>H NMR-Spektrum des Rohproduktes zufolge, unter vollständiger Umsetzung des Edukt-Pyridins **51** zum Produkt **53c** ab. Das gewünschte *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **53c** konnte in einer Ausbeute von 54% isoliert werden. Bedenkt man, dass zur Abtrennung des Homokupplungsproduktes der Grignardverbindung, d.h. von 1,2-Diphenylethan<sup>99</sup> eine Säulenchromatographie und eine Umkristallisation aus Methanol kombiniert wurden, ist dies eine gute Ausbeute (Tab. 16, Eintrag 2). Solche Homokupplungsprodukte sind häufige Nebenprodukte in Grignardreagenzien.

Sowohl in der verwendeten  $\text{Bn}_2\text{Mg}$ -Lösung als auch in der zu Grunde liegenden kommerziellen  $\text{BnMgCl}$ -Lösung war 1,2-Diphenylethan gefunden worden. Dies zeigte sich, als Aliquote der Grignardlösungen mit  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  aufgearbeitet und der organische Rückstand im  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopisch untersucht wurden.

Es ist ebenso gelungen, das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **53d** mit einem Allylrest in der 4-Position zu synthetisieren (Tab. 16. Eintrag 3). Erstaunlich war, dass im  $^1\text{H}$  NMR des Rohproduktes im Vergleich zu früheren Untersuchungen<sup>27</sup> nur etwa geschätzte 10% des entsprechenden 2-Additionsproduktes gefunden wurden. Das Produkt **53d** erwies sich jedoch als sehr empfindlich. Die Verbindung konnte zwar zunächst in einer Ausbeute von 44% isoliert und durch  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopie charakterisiert werden. Während der Lagerung im Kühlschrank über Nacht unter Schutzgas trat jedoch Zersetzung ein.

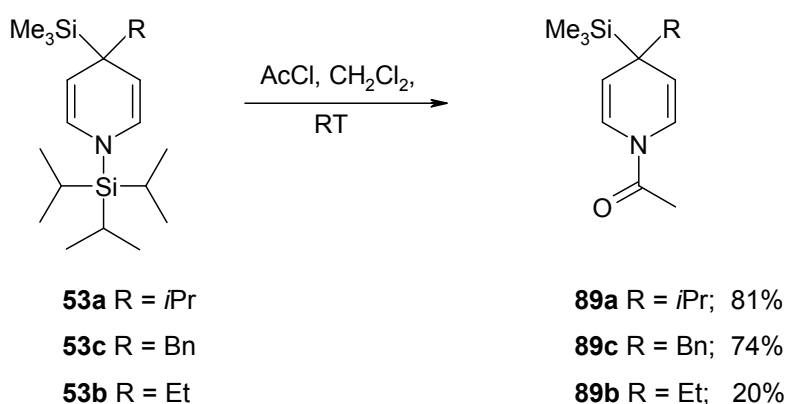
Wie erwartet, bildeten sich bei den Reaktionen mit Diphenylmagnesium und Dimethylmagnesium nicht die Dihydropyridine **53e** und **53f**. Dies konnte anhand der  $^1\text{H}$  NMR-Spektren der Rohprodukte gezeigt werden. Dafür waren aber die Produkte der Addition an die 2-Position des intermediär gebildeten *N*-Silylpyridiniumions und verschiedene weitere Pyridinderivate im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum des Rohproduktes nachweisbar (Tab. 16, Eintrag 5 und 6). Dies steht im Einklang mit der von Bräckow gemachten Beobachtung, dass Dimethylmagnesium und Diphenylmagnesium nicht an die 4-Position von *N*-Silylpyridiniumsalzen addieren.<sup>27</sup>

### 3.11.3 Synthese 4-Trimethylsilyl-substituierter *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine

Die *N*-Acyl-1,4-dihydropyridine sind im Allgemeinen stabiler gegenüber Oxidation als die *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine und polarer. Deshalb wurde die Acylierung mit Acetylchlorid angewendet, um die empfindlichen *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine in die stabileren *N*-Acetylderivate zu überführen.<sup>34,32</sup> Für diese Umsetzungen wurden die *N*-Silyl-Derivate mit einem Isopropylrest, **53a**, einem Ethylrest, **53b**, und einem Benzylrest **53c** ausgewählt. Die entsprechenden *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine wurden bei Raumtemperatur in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und dann mit Acetylchlorid versetzt. Nach wässriger Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung wurden die

entsprechenden 4-Trimethylsilyl-substituierten *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine erhalten. Auf diese Weise konnte **53a** in einer Ausbeute von 81% in das *N*-Acetylderivat **89a** und **53c** in einer Ausbeute von 74% in das *N*-Acetylderivat **89c** überführt werden.

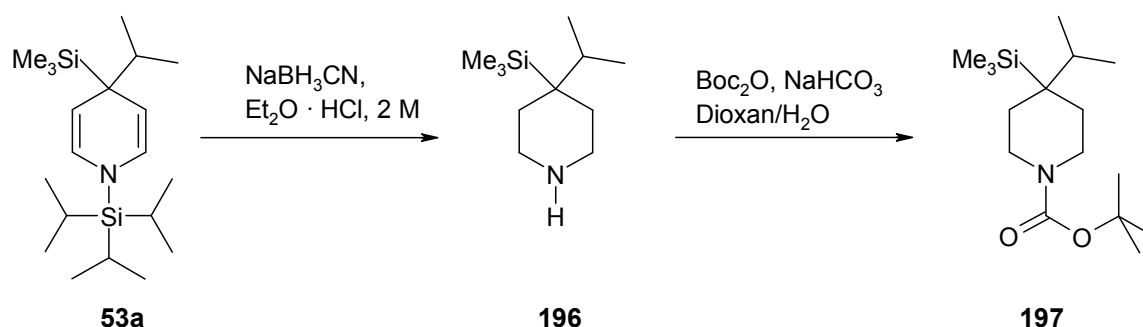
Im Falle des *N*-Silyl-Derivates **53b** wurde das bei der Darstellung der Verbindung erhaltene Rohprodukt für die Acylierungsreaktion eingesetzt, da sich diese Vorgehensweise an anderer Stelle zur Isolierung besonders empfindlicher Dihydropyridine bewährt hatte (Kapitel 3.14.2). Hier allerdings wurde in diesem Fall nur eine mäßige Ausbeute von 20% an **89b** erhalten (Schema 52).



**Schema 52** Synthese von *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridinen mit einem 4-TMS-Rest

### 3.11.4 Synthese eines *N*-Boc-Piperidins mit 4-Trimethylsilylrest

Auch war es möglich, mit der in Abschnitt 3.7 beschriebenen Methode<sup>27</sup> die Verbindung **53a** in ein *N*-Boc-geschütztes Piperidinderivat mit einem Trimethylsilyl- und Isopropyl-Rest in der 4-Position zu überführen (Schema 53). Nach der Reduktion der Doppelbindung durch Behandeln von **53a** mit  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  in 2M  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$  wurde wässrig aufgearbeitet und das als Rohprodukt vorliegende Piperidinderivat **196** wurde anschließend mit Di-*tert*-butyldicarbonat in einer Ausbeute von 84% in das *N*-Boc-geschützte Trimethylsilyl-substituierte Piperidin **197** überführt.

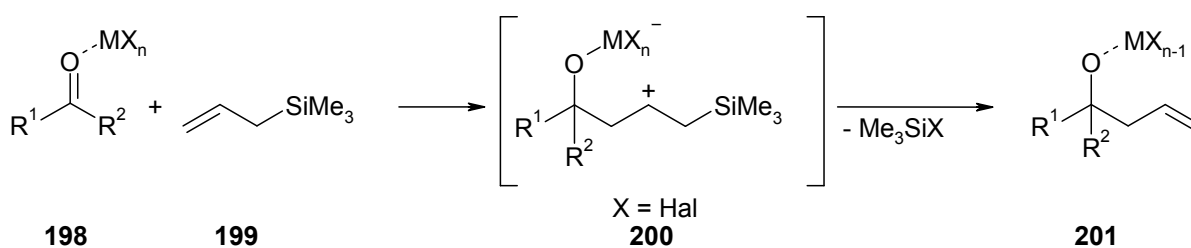


**Schema 53** Synthese eines Boc-geschützten Piperidins mit 4-Trimethylsilylrest

### 3.12 Versuche zur Addition von Elektrophilen an *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine mit 4-Trimethylsilylrest

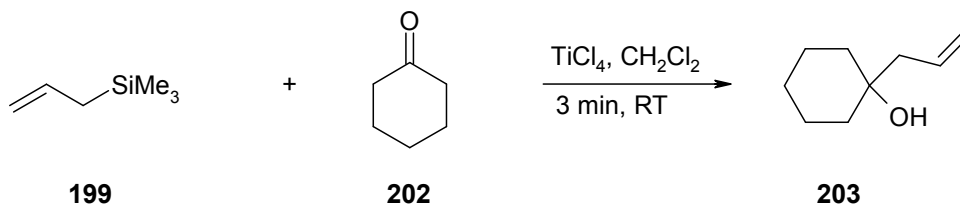
Ein weiteres Ziel dieser Arbeit bestand darin herauszufinden, inwieweit Elektrophile an die Allylsilan-Partialstruktur der 4-Trimethylsilyl-substituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine addiert werden können. Eine Reaktion zwischen einem Allylsilan und einem Elektrophil, meist einer Carbonylverbindung, in Gegenwart einer Lewisäure wird als Sakurai-Reaktion bezeichnet.<sup>100</sup>

Bei dieser Reaktion wird der  $\beta$ -Silizium-Effekt ausgenutzt, um das nach dem Angriff der Doppelbindung des Allylsilans **199** an eine aktivierte Carbonylverbindung **198** entstandene Kation **200** zu stabilisieren (Schema 54). Das Elektrophil wird dabei gewöhnlich durch Koordination an eine Lewisäure  $\text{MX}_n$  aktiviert. Im Unterschied zu den Allylbor-Reagenzien, welche in Abschnitt 3.15.1 besprochen werden, reagieren Allylsilane meist durch offene Übergangszustände zu Homoallylalkoholen beispielsweise **201**.



**Schema 54** Mechanismus der Sakurai-Reaktion<sup>100</sup>

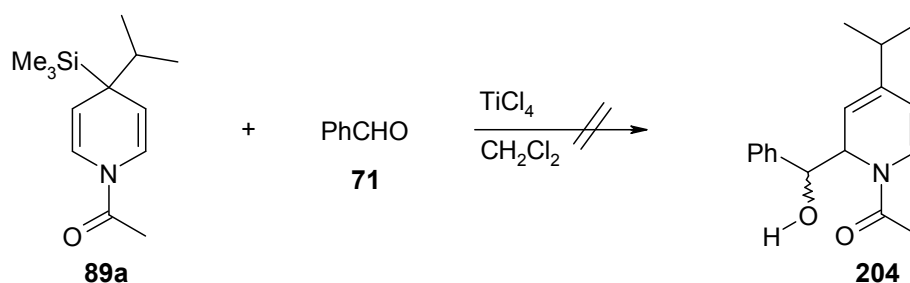
Es wird angenommen, dass die Bildung des Kations **200**, welches durch Hyperkonjugation mit einer Silizium-Kohlenstoff-Bindung der Trimethylsilylgruppe stabilisiert wird, der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der gesamten Reaktion ist. Ein typisches Beispiel einer Sakurai-Reaktion<sup>101</sup> ist in Schema 55 dargestellt.



**Schema 55** Allylierung von Cyclohexanon nach Sakurai<sup>101</sup>

In diesem Beispiel wird das Allylsilan **199** während 3 min bei Raumtemperatur an das Keton Cyclohexanon (**202**) addiert, wodurch der Alkohol **203** in einer Ausbeute von 70% erhalten wurde.

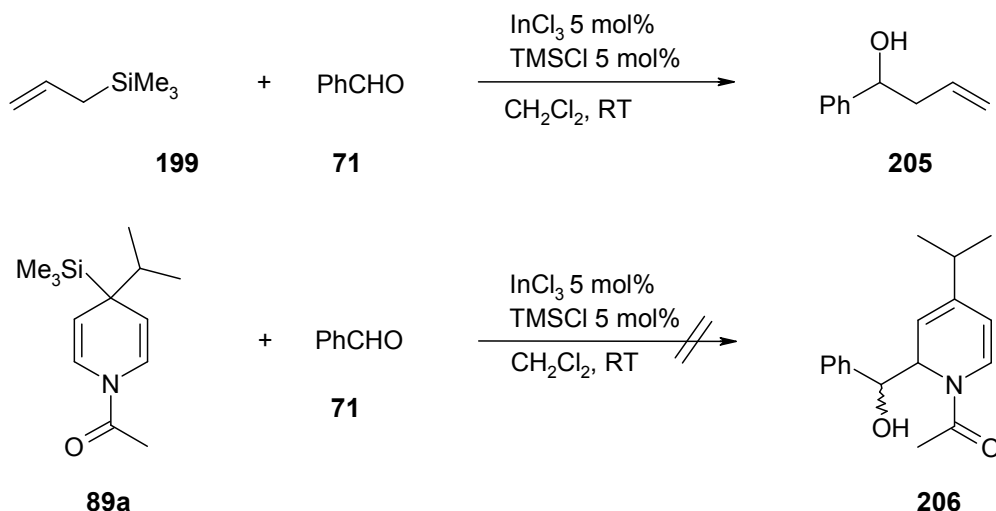
Nach diesem Vorbild habe ich versucht, das *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **89a** gelöst in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mit Benzaldehyd (**71**) und Titan-tetrachlorid umzusetzen, um das 1,2-Dihydropyridin **204** zu erzeugen. Obwohl Benzaldehyd reaktiver sein sollte als ein Keton, wurde das Edukt **89a** komplett zurückerhalten (Schema 56).



**Schema 56** Versuch zur Synthese eines 1,2-Dihydropyridines unter den Bedingungen von Sakurai<sup>101</sup>

Nach wässriger Aufarbeitung zeigten DCs und  $^1\text{H}$  NMR des Rohproduktes ausschließlich das Startmaterial. Daher wurde überlegt, ob nicht andere Literaturbedingungen für diese Umsetzung besser geeignet sind. Baba et al.<sup>102</sup> konnten zeigen, dass sich die Lewisäuren  $\text{InCl}_3$  und  $\text{TMSCl}$  synergetisch in ihrer Acidität gegenüber Carbonylverbindungen verstärken. Mit dieser Lewisäure-Kombination als Katalysator aktivierter Benzaldehyd **71** reagierte dabei mit dem Allylsilan **199** während 2 h bei Raumtemperatur zum Homoallylalkohol **205** ab<sup>103</sup> (Schema 55). Bei einer Vielzahl von Experimenten wurde versucht das *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **89a** in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mit  $\text{InCl}_3$  und  $\text{TMSCl}$  mit  $\text{PhCHO}$  bei RT unter den von

Baba et al. angegebenen Bedingungen umzusetzen, um das 1,2-Dihydropyridin **206** zu erhalten (Schema 57).

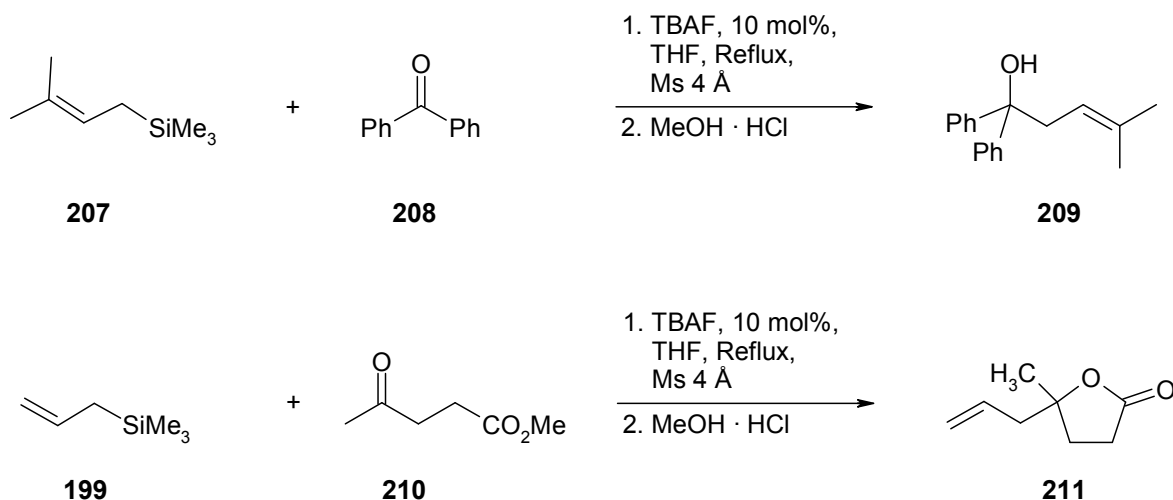


**Schema 57** Sakurai-Reaktionen mit  $\text{InCl}_3$  und TMSCl als Lewisäuren

Dabei wurden die Reaktionen stets durch Zugabe einer Lösung von TBAF in THF, wie von Baba et al.<sup>103</sup> beschrieben, abgebrochen. Die Reaktionskontrolle mit Hilfe von DC zeigte eine Reihe neuer Produkte. Im Massenspektrum des Rohproduktes konnte ein Peak entdeckt werden, dessen Masse der des Zielmoleküls **206** entsprach. Nach aufwendiger säulenchromatographischer Aufreinigung konnten wenige Milligramm einer neuen Verbindung isoliert werden, welche im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum als Verbindung **212** (Schema 59) identifiziert werden konnte. In einem weiteren Experiment wurde die Aufarbeitung mit Phosphatpuffer pH 7 anstelle von TBAF durchgeführt. In diesem Fall wurden im Roh-NMR nur die Edukte wiedergefunden. Dadurch wurde gezeigt, dass die zuvor beobachtete Reaktion nicht durch die Lewisäure-Kombination, sondern durch die Zugabe der Fluoridlösung, d.h. während der Aufarbeitung abgelaufen war. Literaturrecherche führte zu einer ebenfalls von Sakurai und Mitarbeitern veröffentlichten Publikation über mit TBAF katalytisch durchgeführte Reaktionen (Schema 58).<sup>104</sup> Bei dieser Variante der Sakurai-Reaktion wird mit Hilfe von Fluoridionen aus einem Allylsilan ein Anion erzeugt, welches mit einer Carbonylverbindung als Elektrophil reagiert (Schema 58). Durch die Aufarbeitung mit HCl in Methanol werden die intermediär gebildeten Homoallylsilylether hydrolysiert. Gewöhnlich wird bei offenkettigen Alkylsubstituierten Allylsilanen die sterisch weniger anspruchsvolle Seite des intermediär gebildeten Allylanions abgefangen. So reagiert das aus  $\gamma,\gamma$ -Dimethylallyltrimethylsilan (**207**) erzeugte Anion chemoselektiv an seiner



unverzweigten Seite mit Benzophenon (**208**) zum Homoallylalkohol **209**. Wenn Methyllävulinat **210** als Elektrophil eingesetzt wurde, so addiert das aus Allyltrimethylsilan (**199**) erzeugte Anion ausschließlich an die Ketofunktion. Während der Aufarbeitung estert der dabei erzeugte Alkohol mit dem Carbonsäuremethylester zum Lacton **211** um (Schema 58).



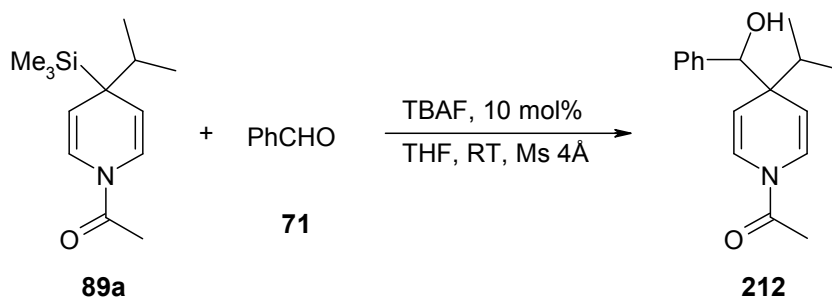
**Schema 58** Fluoridionen-katalysierte Allylierung von Ketonen nach Sakurai<sup>104</sup>

Tatsächlich verhielten sich die nach dieser Methode mit Fluorid durchgeführten Reaktionen in der DC-Kontrolle ähnlich, wie es in den vorherigen Versuchen nach der Vorschrift von Baba et al. beobachtet worden war. Zunächst wurde eine Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt, da dies den Bedingungen der „Abbruchreaktion“ aus dem Experiment mit TMSCl und InCl<sub>3</sub> entsprach. Nach mehrmaliger Säulenchromatographie gelang es schließlich die Verbindung **212** in 8.1% Ausbeute zu isolieren (Schema 59). Die Signale im <sup>1</sup>H NMR-Spektrum dieser Verbindung waren identisch mit dem Spektrum, das aus der missglückten InCl<sub>3</sub>-TMSCl-Katalyse mit TBAF-Aufarbeitung erhalten worden war. Allerdings hatte sich der Benzaldehyd nicht wie gewünscht an die 2-Position, sondern an die 4-Position addiert, wie die Struktur des Dihydropyridins **212** ergab. Um die Ausbeute zu erhöhen wurde in einem weiteren Experiment die Temperatur auf 65 °C erhöht. Das Startmaterial wurde dabei vollständig verbraucht und es gelang, die Verbindung **212** in 20% Ausbeute zu isolieren.

In demselben Reaktionsgemisch wurden nach säulenchromatographischer Aufreinigung Spuren eines weiteren Produktes entdeckt. <sup>1</sup>H NMR-Spektroskopie und Massenspektroskopie geben den Hinweis, dass möglicherweise das Produkt einer

Addition von Benzaldehyd an die 2-Position des *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridins enthalten ist. Aufgrund der geringfügigen Menge und Reinheit konnte dies jedoch nicht zweifelsfrei belegt werden.

Die restlichen Fraktionen aus der Aufarbeitung enthielten nicht zu identifizierende Nebenprodukte. Mit anderen Fluoridquellen, wie CsF in Dioxan<sup>105</sup> konnte selbst unter Rückflussbedingung nur das Oxidationsprodukt 4-Isopropylpyridin **195** erhalten werden.



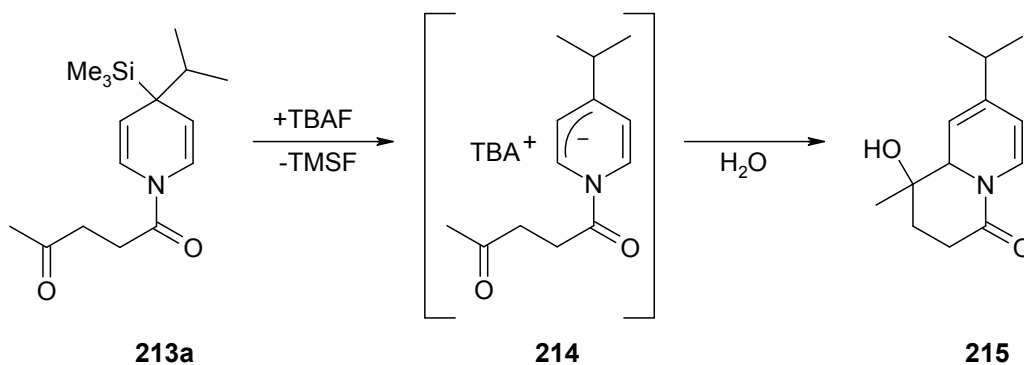
**Schema 59** Produkte der Addition von Benzaldehyd an ein *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin

### 3.13 Darstellung von Amiden aus *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen und Carbonsäuren mit Hilfe von *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid und Pyridiniumchlorid

Nachdem es zum ersten Mal gelungen war, Benzaldehyd (**71**) an das 4-Trimethylsilyl-substituierte *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **89a** zu addieren, wurde überlegt, wie die Additionsreaktion in Hinblick auf Ausbeute und Regioselektivität optimiert werden könnte. Die im vorherigen Abschnitt geschilderten Versuche deuten auf eine bevorzugte Additionsreaktion an der 4-Position hin. Es wurde überlegt, wie die gewünschte Addition an der 2-Position gefördert werden könnte.

Inspiziert durch die von Sakurai publizierte Addition von Allylsilan **199** an die Ketofunktion von Methyllävulinat<sup>104</sup> (**210**) (Schema 58), sollte ein 4-Trimethylsilyl-substituiertes 1,4-Dihydropyridin **213a** mit einem *N*-Lävulinsäureamid-Rest anstelle des Acetyl-Restes synthetisiert werden. Strukturbedingt könnte die Ketofunktion in **213a** die 2-Position des Dihydropyridins, nicht aber die 4-Position des Dihydropyridinringes erreichen. Bei geeigneter Reaktionsführung sollte deshalb ein durch Zugabe einer Fluoridquelle intermediär erzeugtes Allylanion **214** die Ketofunktion über die 2-Position angreifen.

Dadurch sollte sich ein Sechsring bilden. Die Ähnlichkeit des so erhaltenen Tetrahydrochinolizinon-Derivates **215** zu verschiedenen Alkaloiden vom Pumiliotoxin-Typ<sup>106</sup> war ein weiterer Anreiz zur Synthese der Verbindungen **213a** und **215** (Schema 60).

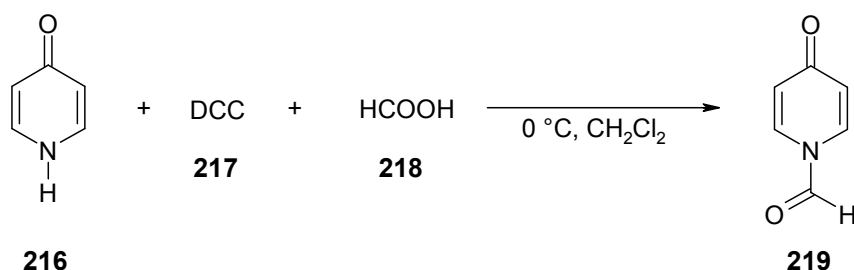


**Schema 60** Geplante Synthese eines Lävulinsäureamids und Cyclisierung in ein Tetrahydrochinolizinon-Derivat

Um eine Cyclisierung überhaupt durchführen zu können, musste jedoch eine Synthese für das Lävulinamid **213a** gefunden werden.

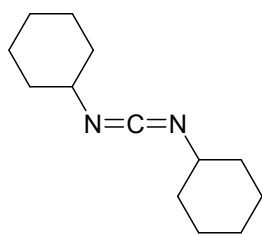
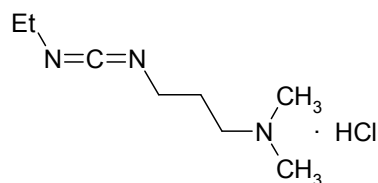
Bisher wurde für die Synthese von *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridinen aus *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen stets Acetylchlorid eingesetzt.<sup>32,34,35</sup> Bei der analogen Umsetzung des *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins **53a** mit einem aus Lävulinsäure mit Thionylchlorid erhaltenen Reagenzes gelang es nicht **213a** darzustellen. Es gilt als bekannt, dass bei der Behandlung von Lävulinsäure mit Thionylchlorid das 5-Chlor-5-methylbutyrolacton gebildet werden kann.<sup>107,108,109</sup> In Acylierungsreaktionen hat dieses jedoch nicht die gleiche Reaktivität wie Acetylchlorid.<sup>110</sup>

Es gibt weitere Carbonsäuren, deren Säurechloride schwierig einzusetzen sind. Ein Beispiel für ein solches Säurechlorid ist das Formylchlorid. Formylierungsreaktionen mit Formylchlorid, dem Säurechlorid der Ameisensäure gelten im Vergleich mit beispielsweise Acetylchlorid als relativ schwierig und gefährlich durchzuführen, da sich das Formylchlorid bei Raumtemperatur in das giftige Kohlenmonoxid und Chlorwasserstoff zersetzt.<sup>111</sup> Daher werden meist andere Reagenzien als Ersatz für Formylchlorid eingesetzt. So haben Effenberger et al.<sup>112</sup> *N*-Formyl-4-pyridon (**219**) synthetisiert, indem sie Ameisensäure (**218**) mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) (**217**) aktivierten und in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0 °C mit 4-Pyridon (**216**) umsetzten (Schema 61).



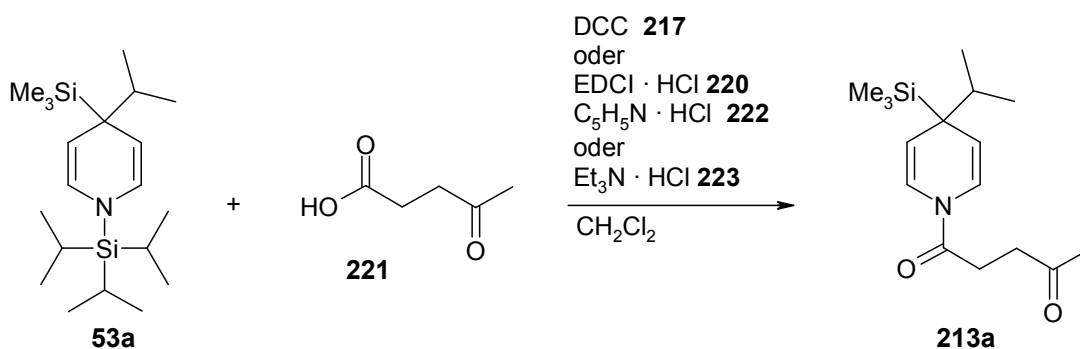
**Schema 61** Synthese von *N*-Formyl-4-pyridon nach Effenberger et al.

In Anlehnung an die Vorschrift von Effenberger<sup>112</sup> habe ich zwei Carbodiimide (Abbildung 7), nämlich das bereits erwähnte DCC (**217**) und das HCl-Salz von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDCI), (**220**) (Abbildung 7) eingesetzt, welche im Labor zur Verfügung standen, um das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **53a** in das Lävulinsäureamid **213a** zu überführen (Tabelle 17).

**217****220**

**Abb.7** Zur Synthese von Peptiden häufig verwendete Carbodiimide DCC **217** und EDCI · HCl **220**

**Tab. 17** Optimierung der Synthese des Lävulinamids **213a**



Eintrag	Lävulinsäure <b>221</b> (Äquiv.)	Carbodiimid (Äquiv.)	Hydrochlorid (Äquiv.)	T ( °C)	t (h)	Ausbeute <sup>a)</sup> <b>213a</b> (%)
1	(1.0)	DCC (1.1)	-	RT	16	0
2	(1.0)	EDCI (1.1)	-	RT	16	7 <sup>b)</sup>
3	(1.3)	EDCI (1.1)	-	65	3	16
4	(1.3)	EDCI (2.2)	-	65	3	19
5	(1.3)	DCC (2.2)	Et <sub>3</sub> N · HCl (2.2)	65	3	35
6	(1.3)	DCC (2.2)	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N · HCl (2.2)	65	3	50
7	(2.6)	DCC (2.2)	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N · HCl (2.2)	65	3	62
8	(2.6)	DCC (2.2)	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N · HCl (2.2)	40	1	78
9	(2.6)	DCC (2.2)	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N · HCl (2.2)	RT	1	80

Allgemeine Angaben zur Tabelle: Die Stoffmenge an **53a** entspricht 1 Äquivalent. <sup>a)</sup> Isolierte Ausbeute. <sup>b)</sup> Aus dem <sup>1</sup>H NMR-Spektrum des Rohproduktes bestimmt.

Zuerst wurde versucht, das Lävulinamid **213a** durch Reaktion von Lävulinsäure (**221**) mit *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **53a** als „Amin“ in Gegenwart von DCC (**217**) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in Anlehnung an eine Literaturvorschrift<sup>112</sup> darzustellen. Aber selbst nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wurde kein Produkt erhalten (Tab. 17, Eintrag 1).

Wenn jedoch EDCI · HCl (**220**) anstelle von DCC (**217**) eingesetzt wurde, so wurden nach 16 h bei Raumtemperatur geringe Mengen des gewünschten Produktes **213a** sowohl im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum des Rohproduktes als auch bei der DC-Kontrolle festgestellt (Tab. 17, Eintrag 2).

Möglicherweise war – so die Überlegung – die Reaktionstemperatur einfach nicht hoch genug, um die Reaktionsbarriere zu überwinden. Denn statt einer N–H-Bindung ist hier eine N–Si-Bindung zu spalten.

Daher wurde der Ansatz in einem Mikrowellenreaktor erhitzt. Durch das Erhitzen in einem geschlossenen Mikrowellengefäß kann die Reaktionstemperatur über die Siedetemperatur des Lösungsmittels hinaus erhöht werden. In diesem Fall wurde die Reaktionstemperatur auf 65 °C erhöht, um den Ansatz zur Reaktion zu zwingen. Dazu wurden das EDCI · HCl **220** zusammen mit **53a** und **220** mit den anderen Komponenten in einem Mikrowellenvial vereinigt und 3 h lang auf 65 °C erhitzt. Gleichzeitig wurde auch die Menge der Lävulinsäure geringfügig erhöht. Die isolierte Ausbeute erhöhte sich durch diese Maßnahmen auf immerhin 16% (Tab. 17, Eintrag 3).

Um die Ausbeute weiter zu erhöhen, wurde die Menge des EDCI · HCl **220** von 1.1 auf 2.2 Äquivalente gesteigert. In diesem Fall wurde eine Ausbeute von 19% erhalten (Tab. 17, Eintrag 4).

Da immer dann eine Reaktion eintrat, wenn EDCI · HCl **220** eingesetzt wurde, sollte untersucht werden, welchen Einfluss dieses hat. Das EDCI · HCl kombiniert eine Carbodiimid-Funktion mit dem Salz einer Dimethylamino-Funktion. Da die Reaktion nur mit EDCI · HCl **220** eingetreten war, nicht aber mit DCC **217**, lag die Vermutung nahe, dass das Salz der Dimethylamino-Funktion für den Erfolg entscheidend war. Deshalb wurde EDCI · HCl in weiteren Versuchen durch DCC **217** und Salzen von Aminen oder Heterocyclenbasen ersetzt

Die Umsetzung des *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins **53a** mit 2.2 Äquivalenten DCC **217** und 2.2 Äquivalenten Triethylaminhydrochlorid **223** ergab nach 3 h bei 65 °C mit 35% eine wesentlich bessere Ausbeute an **213a** (Tab. 17, Eintrag 5).

Wenn statt 2.2 Äquivalenten Triethylaminhydrochlorid (**223**) 2.2 Äquivalente Pyridiniumchlorid (**222**) eingesetzt wurden, so konnte eine Ausbeute von 50% erreicht werden (Tab. 17, Eintrag 6).

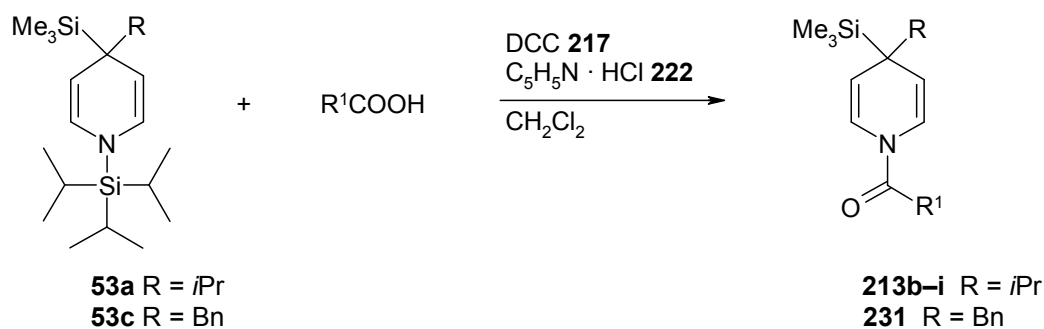
In einer weiteren Reaktion wurde die Menge der Lävulinsäure (**221**) auf 2.6 Äquivalente erhöht. Mit 2.2 Äquivalenten Pyridiniumchlorid (**222**) wurde eine Ausbeute von 62% erreicht (Tab. 17, Eintrag 7).

Auch konnte gezeigt werden, dass es gar nicht notwendig ist, den Reaktionsansatz bis auf 65 °C zu erhitzen. Es genügte den Ansatz in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zum Rückfluss zu erhitzen. Nach einer Stunde konnte in der DC-Kontrolle keine Änderung mehr wahrgenommen werden. Nach der Aufarbeitung wurde **213a** in eine Ausbeute von 78% isoliert (Tab. 17, Eintrag 8).

In einem Ansatz, in dem anstatt der üblichen 0.28 mmol an **53a** 1.4 mmol der Verbindung eingesetzt wurden, (Tab. 17, Eintrag 9) konnten bei Raumtemperatur mit 2.6 Äquivalenten Lävulinsäure, 2.2 Äquivalenten DCC und 2.2 Äquivalenten Pyridiniumchlorid sogar eine Ausbeute von 80% erreicht werden. Im <sup>1</sup>H NMR-Spektrum des Rohproduktes konnte kein Edukt mehr gefunden werden.

Für die Aufarbeitung der in Tabelle 17 beschriebenen Reaktionen wurden verschiedene Vorgehensweisen untersucht. Unter anderem wurde Wasser gegen Reaktionsende zugesetzt und der gebildete Dicyclohexylharnstoff durch Filtration entfernt. Die flüssigen Phasen wurden dann wiederum mit Phosphatpuffer pH 7 und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Allerdings kostete jeder Filtrations- bzw. Aufarbeitungsschritt zusätzlich Ausbeute. Die besten Ergebnisse wurden erzielt, wenn die Lösung des Rohproduktes in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> auf Kieselgel adsorbiert und direkt durch Säulenchromatographie gereinigt wurde.

Das Reaktionsprotokoll (Tab. 17, Eintrag 9), welches für die Reaktion zwischen Lävulinsäure (**221**) und **53a** optimiert worden war, wurde im Weiteren mit verschiedenen Cabonsäuren und 4,4-disubstituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen auf seine Anwendungsbreite untersucht (Tabelle 18). Dabei wurden die Reaktionskomponenten, sofern sie Feststoffe waren, in einem Schlenkrohr vorgelegt. Eine Schutzgasatmosphäre wurde hergestellt und dann absolutes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugesetzt.

**Tab. 18** Synthese von Carbonsäureamiden 4-Trimethylsilyl-substituierter 1,4-Dihydropyridine

Eintrag	Edukt	Carbonsäure $R^1\text{COOH}$	Produkt	Ausbeute (%)
1	<b>53a</b>	 <b>224</b>	<b>213b</b>	89
2	<b>53a</b>	 <b>225</b>	<b>213c</b>	80
3	<b>53a</b>	 <b>226</b>	<b>213d</b>	46
4	<b>53a</b>	 <b>227</b>	<b>213e</b>	44
5	<b>53a</b>	 <b>228</b>	<b>213f<sup>a)</sup></b>	41
6	<b>53a</b>	 <b>218</b>	<b>213g<sup>b)</sup></b>	41
7	<b>53a</b>	 <b>229</b>	<b>213h<sup>c)</sup></b>	56
8	<b>53a</b>	 <b>230</b>	<b>213i</b>	66
9	<b>53c</b>	 <b>230</b>	<b>231<sup>d)</sup></b>	66

Allgemeine Angaben zur Tabelle: Die Stoffmenge des *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins entspricht einem Äquivalent. Es wurden 2.6 Lävulinsäure und 2.2 Äquivalente Carbodiimid bei RT eingesetzt. Reaktionszeit 1 h. <sup>a)</sup> Reaktionszeit 1 h bei 40 °C. <sup>b)</sup> Reaktionszeit 15 min bei 0 °C, dann 45 min bei RT. <sup>c)</sup> Reaktionszeit 2 h bei 40 °C. <sup>d)</sup> Reaktionszeit 2 h bei RT.



Als einfachste, *N*-Boc-geschützte Aminosäure wurde Boc-Glycin **224** ausgewählt, um mit **53a** gekuppelt zu werden. Es ist bekannt, dass die Boc-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen abgespalten werden kann.<sup>113</sup> Mit den milden Bedingungen, die für die Kupplung von Lävulinsäure **221** mit **53a** entwickelt worden waren, konnte Boc-Glycin **224** mit **53a** in einer hervorragenden Ausbeute von 89% in das Amid **213b** überführt werden (Tab. 18, Eintrag 1).

Der Bernsteinsäuremonomethylester **225** wurde als ein Beispiel einer Carbonsäure gewählt, die zusätzliche eine Carbonsäureester-Funktion im Molekül trägt. Es ist bekannt, dass Carbonsäureester durch saure Katalyse oder unter basischen Bedingungen mit Nucleophilen reagieren können. Die Reaktion zwischen Bernsteinsäuremonomethylester **225** und **53a** (Tab. 18, Eintrag 2) ergab das Amid **213c** in 80% Ausbeute.

Im Falle der 3-Benzoylpropionsäure **226** wurden bei der Umsetzung mit **53a** nach zweimaliger säulenchromatischer Aufreinigung das entsprechende Amid **213d** in 46% Ausbeute gefunden (Tab. 18, Eintrag 3).

Methacrylsäure **227** und Cyanessigsäure **228** lieferten mit dem für Lävulinsäure optimierten Protokoll die gewünschten Amide **213e** und **213f** in zufriedenstellenden Ausbeuten von 44% und 41% (Tab. 18, Einträge 4 und 5).

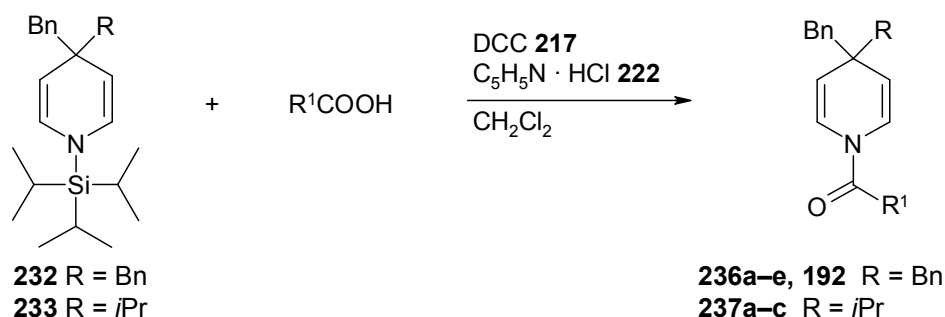
Beim ersten Versuch mit dem für Lävulinsäure entwickelten Verfahren ein Amid aus **53a** und Ameisensäure **218** zu erzeugen wurden alle Komponenten bis auf die Ameisensäure in einem Schlenkrohr in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst vorgelegt und dann sofort die Ameisensäure aus einer Spritze zugesetzt. Bei der Zugabe der Ameisensäure bei Raumtemperatur wurde Gasentwicklung beobachtet. In weiteren Experimenten wurde daher die Ameisensäure zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension aller anderen Komponenten getropft. Erst 15 Minuten später, als sich bereits ein Niederschlag aus Dicyclohexylharnstoff gebildet hatte, wurde auf Raumtemperatur erwärmt. Die Verbindung **213g** konnte so in einer Ausbeute von 41% erhalten werden (Tabelle 18, Eintrag 6).

Auch Benzoessäure **229** konnte erfolgreich mit **53a** umgesetzt werden. Bei dieser Reaktion wurde eine unbekannte Verunreinigung gefunden, welche durch

säulenchromatische Reinigung nur schwer zu entfernen war. Das durch Säulenchromatographie gereinigte Produkt wurde daher zusätzlich aus Pentan umkristallisiert. Es wurde eine Ausbeute an Amid **213h** von 56% isoliert (Tabelle 18, Eintrag 7).

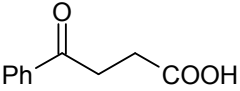
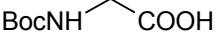
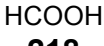
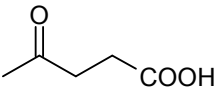
Die 2-Iodbenzoesäure **230** lieferte ebenfalls eine ordentliche Ausbeute an dem entsprechenden Amid **213i**, welche bei 66% lag (Tab. 18, Eintrag 8). Das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **53c**, welches statt des *i*Pr-Restes einen Benzylrest in der 4-Position trägt, konnte ebenfalls erfolgreich mit 2-Iodbenzoesäure umgesetzt werden. Das entsprechende Amid **231** konnte in 66% Ausbeute isoliert werden (Tab. 18, Eintrag 9).

**Tab. 19** Carbonsäureamide aus *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen mit 4-Benzyl und 4-*i*Pr Resten



Eintrag	Edukt	Carbonsäure	Produkt	Ausbeute (%)
1	<b>232</b>	 <b>224</b>	<b>236a</b>	92
2	<b>232</b>	 <b>218</b>	<b>236b<sup>a)</sup></b>	81
3	<b>232</b>	 <b>221</b>	<b>236c</b>	74
4	<b>232</b>	 <b>234</b>	<b>192<sup>b)</sup></b>	74
5	<b>232</b>	 <b>235</b>	<b>236d<sup>c)</sup></b>	73

Fortsetzung Tabelle 19

6	<b>232</b>	 <b>226</b>	<b>236e</b>	51
7	<b>233</b>	 <b>224</b>	<b>237a</b>	79
8	<b>233</b>	 <b>218</b>	<b>237b<sup>a)</sup></b>	72
9	<b>233</b>	 <b>221</b>	<b>237c</b>	67

Allgemeine Angaben zur Tabelle: Die Stoffmenge des *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins entspricht einem Äquivalent. Es wurden 2.6 Äquivalente Lävulinsäure, 2.2 Äquivalente Carbodiimid bei RT in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eingesetzt. <sup>a)</sup> Die Ameisensäure wurde zugetropft, dann der Ansatz 1 h bei 0 °C gerührt. <sup>b)</sup> Ansatz 3 h bei 70 °C erhitzt. <sup>c)</sup> Reaktion 2 h bei 40 °C gerührt.

Die besten Ausbeuten in dieser Reihe von Experimenten wurden erhalten, wenn die 4-Benzyl-substituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine<sup>27</sup> **232** und **233** als Edukte eingesetzt wurden. Wieder wurde *N*-Boc-Glycin **224** als Reaktionspartner ausgewählt, um zusammen mit **232** als Modell für die Knüpfung einer Amidbindung zu dienen. Das Produkt **236a** mit der säurelabilen Boc-Schutzgruppe wurde in einer hervorragenden Ausbeute von 92% erhalten (Tab. 19, Eintrag 1).

Sehr erfreulich war das Ergebnis der Formylierungsreaktion mit Ameisensäure **218**, welche das gewünschte Formamidderivat **236b** in 81% Ausbeute lieferte (Tab. 19, Eintrag 2). In ähnlicher Weise lieferte die Lävulinsäure **221** mit **232** die Verbindung **236c** (Tab. 19, Eintrag 3) in 74% Ausbeute.

Für weitere Untersuchungen in der Synthese annellierter Heterocyclen, wäre es interessant, die Amide aus **232** und der elektronenreichen 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure **234** bzw. der *N*-Methylpyrrol-2-carbonsäure **235** zu synthetisieren. Beide Carbonsäuren waren bei Raumtemperatur in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> kaum löslich. Durch Erhitzen des Reaktionsansatzes in einem Mikrowellenreaktor gelang es, ausgehend von **232** und 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure **234** das entsprechende Amid **192** in einer ordentlichen Ausbeute von 74% zu synthetisieren (Tab. 19, Eintrag 4). In der gleichen Weise konnte auch das Amid der *N*-Methylpyrrol-2-carbonsäure **236d** durch Erhitzen des Reaktionsansatzes in einem

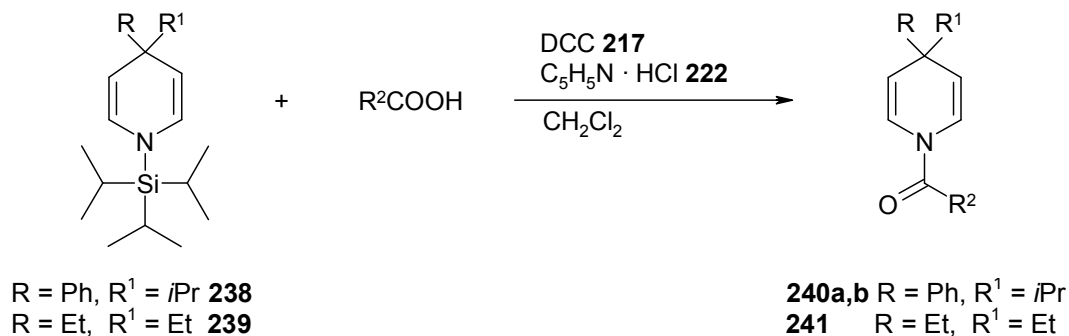
Mikrowellenreaktor erfolgreich in einer Ausbeute von 73% synthetisiert werden (Tab. 19, Eintrag 5). Die Reaktion zwischen der 3-Benzoylpropionsäure **226** und **232** ergab immerhin 51% des gewünschten Amids **236e** (Tabelle 19, Eintrag 6).

Das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **233** ist in der 4-Position mit einer Isopropylgruppe und eine Benzyl-Gruppe substituiert. Durch die Umsetzung von **233** mit *N*-Boc-Glycin **224**, Lävulinsäure **221** und Ameisensäure **218** konnten die entsprechenden Amide **237a–237c** erfolgreich in Ausbeuten von 79%, 72%, und 67% synthetisiert werden (Tabelle 19, Eintrag 7, 8 und 9).

Interessanterweise schien das 4,4-Substitutionsmuster der *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine einen gewissen Einfluss auf die Ausbeute der Reaktion zu haben. Mit **233** als Edukt wurden bei der Reaktion von Boc-Glycin, Ameisensäure und Lävulinsäure durchwegs geringere Ausbeuten gefunden als im Vergleich mit **232** als Edukt.

Der Einfluss des 4,4-Substitutionsmusters in der 4-Position auf die isolierte Ausbeute an Amiden wird besonders deutlich, wenn das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin<sup>27</sup> **238** mit einem 4-Phenyl- und 4-Isopropylrest eingesetzt wurde (Tabelle 20). Mit diesem *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin wurden mit Ameisensäure und Lävulinsäure als Reaktionspartner das Formamidderivat **240a** und das Lävulinsäurederivat **240b** nur in unbefriedigenden Ausbeuten, d.h. von 17% und 27% erhalten werden (Tab. 20, Eintrag 1 und 2).

Auch das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **239** mit zwei Ethylresten in der 4-Position wurde mit Lävulinsäure umgesetzt, dieses Lävulinamid-Derivat **241** wurde in einer Ausbeute von 27% erhalten (Tab. 20, Eintrag 3).

**Tab. 20** Carbonsäureamide aus *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen mit 4-Benzyl- 4-Ethyl- und 4-*i*Pr Resten.

Eintrag	Edukt	Carbonsäure $R^2\text{COOH}$	Produkt	Ausbeute (%)
1	<b>238</b>	HCOOH <b>218</b>	<b>240a<sup>a)</sup></b>	17
2	<b>238</b>	 <b>221</b>	<b>240b</b>	27
3	<b>239</b>	 <b>221</b>	<b>241</b>	27

Die Stoffmenge des *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins entspricht einem Äquivalent. Es wurde 2.6 Äquivalente Lävulinsäure und 2.2 Äquivalente DCC bei RT eingesetzt. Reaktionszeit 1 h. <sup>a)</sup> Reaktionszeit 15 min bei 0 °C, dann 45 min RT.

Da das Pyridiniumchlorid **222** offenbar eine besondere Rolle bei der Umwandlung von *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen mit DCC in *N*-Acyl-1,4-dihydropyridine spielt, sollte dessen Funktion etwas näher untersucht werden. In reinem Pyridin fand keine Reaktion zwischen **53a** und Lävulinsäure statt. Unabhängig davon, wieviel Pyridin verwendet wurde, wurde das Edukt zurückerhalten. Mit Tetrabutylammoniumchlorid trat zwar eine Reaktion ein, doch im NMR-Spektrum des teerigen Rohproduktes konnte weder das gewünschte Produkt noch das Edukt identifiziert werden. Wurde HCl in Dioxan als Lösungsmittel eingesetzt, so wurde das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **53a** als Startmaterial vollständig zersetzt.

Um den Einfluß des Pyridiniumchlorids besser zu verstehen, wurde in einem <sup>1</sup>H NMR Experiment die Reaktion zwischen dem Pyridiniumchlorid **222** und dem *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **53a** nachgestellt. Eine Lösung des Pyridiniumchlorids **222** und eine Lösung des *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins **53a** wurden zunächst getrennt voneinander im <sup>1</sup>H NMR vermessen. Dann wurde die Lösung des Pyridiniumchlorids

zur Lösung des *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins gegeben, so dass die Stöchiometrie zwischen den Reaktionspartnern 1:1 war. In dem Moment, in dem sich die Lösungen vermischen, tritt auch ein Farbumschlag von farblos nach gelb auf. Der Reaktionsansatz wurde darauf im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrometer vermessen.

Neben den Signalen der Dihydropyridinringprotonen des unverbrauchten Eduktes **53a** welche bei  $\delta = 3.98$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ) und  $\delta = 5.84$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ) zu finden waren, konnte ein weiterer Satz an Signalen identifiziert werden.

Diese gehören möglicherweise zu den Ringprotonen des entschützten Dihydropyridins **242** (Schema 62), dem die Signale bei  $\delta = 3.98$  ppm (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ) und  $\delta = 5.84\text{--}5.86$  ppm (m, 2 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ) zugeordnet wurden. Ein stark verbreitertes Signal bei  $\delta = 1.80$  ppm wurde dem N-H-Proton zugeordnet.

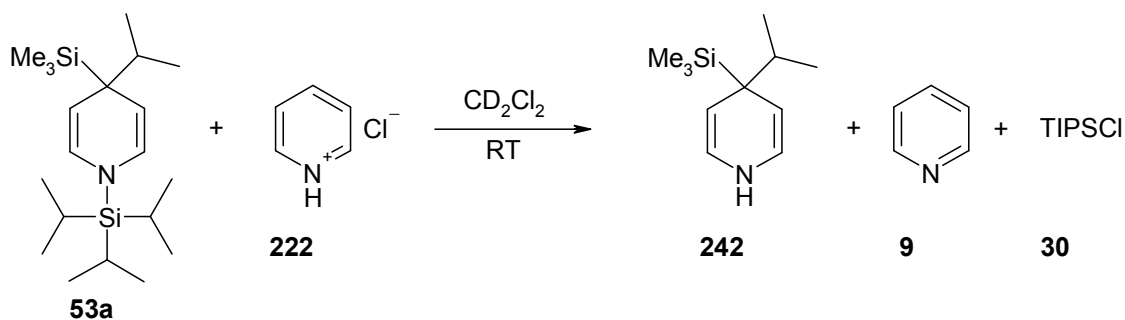
Die Integrale der Ringprotonensignale von **53a** und der Verbindung **242** verhielten sich in etwa wie 1:1.

Ein weiterer Signalsatz gehört zu Pyridin (**9**). Dessen Signale waren bei  $\delta = 7.29$  ppm (ddd,  $J = 7.7/5.8/1.5$  Hz 2 H,  $\text{H}_{\text{ar. meta}}$ ),  $\delta = 7.68$  ppm (tt,  $J = 7.7/1.8$  Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar. para}}$ ) und  $\delta = 8.57\text{--}8.59$  ppm (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar. ortho}}$ ) zu finden. Die chemischen Verschiebungen stimmen mit den Literaturdaten überein.<sup>114</sup>

Daneben konnte auch TIPSCI (**30**) anhand seiner Signalsätze bei  $\delta = 1.09$  ppm (d,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) und  $\delta = 1.23$  ppm (sept,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) ausgemacht werden. Die Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>115</sup>

Ein weiteres Molekül zeigt sich mit seinen Signalsätzen bei  $\delta = 7.17\text{--}7.20$  ppm (m, 1 H) und 8.46 ppm (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 H). Diese Signale konnten keiner Verbindung eindeutig zugeordnet werden.

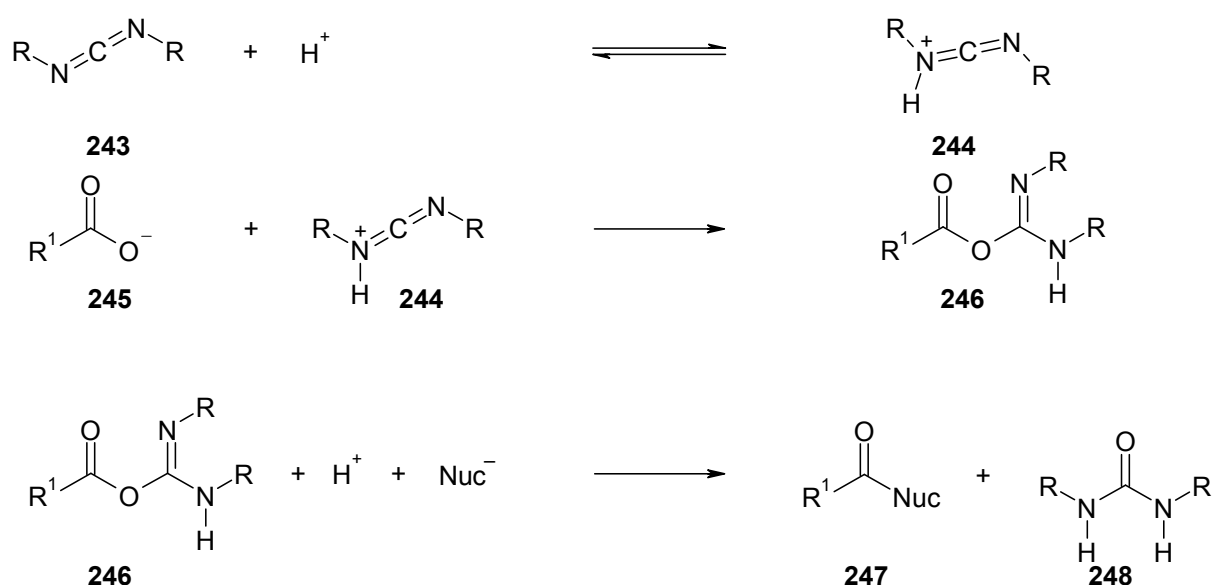
Das NMR-Experiment legt nahe, dass das Pyridiniumchlorid eine Entschützung der *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine bewirkt (Schema 62).



**Schema 62** Pyridiniumchlorid sorgt für die Entschützung des *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins

Wie soeben beschrieben, deuten  $^1\text{H}$  NMR-spektroskopische Untersuchungen daraufhin, dass der *N*-Silyl-Rest des *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins durch das Pyridiniumchlorid unter Bildung von Aminderivates **242** abgegeben wird. Das Aminderivat **242** könnte dann mit einer durch das DCC aktivierten Carbonsäure eine Reaktion eingehen, so dass Amide aus den *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen gebildet werden.

Es ist davon auszugehen, dass bei der von mir verwendeten Methode zur Überführung von *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen in *N*-Acylderivate die dabei eingesetzte Carbonsäure nach demselben Mechanismus durch das verwendete Carbodiimid aktiviert wird, wie es in der Literatur von Khorana et al.<sup>116,117</sup> bei analogen Verbindungen beschrieben wurde (Schema 63).



**Schema 63** Aktivierung von Carbonsäuren mit Carbodiimiden nach Khorana et al.<sup>116,117</sup>

Dabei wird ein Carbodiimid, beispielsweise DCC (R = Cyclohexyl) **243** zunächst einmal protoniert und dadurch aktiviert. An das Kohlenstoffatom des protonierten Carbodiimids **244** kann dann ein Säureanion **245** als Nucleophil angreifen. Dadurch wird ein Analogon eines Säureanhydrids **246** gebildet. Dieses „Säureanhydrid“ **246** ist die eigentliche aktivierte Carbonsäurespezies, welche später von einem Nucleophil abgefangen wird. Verschiedene Nucleophile (Nuc<sup>-</sup> in Schema 63) können diese Reaktion eingehen. Ein Amid **247** kann beispielsweise dadurch gebildet werden, indem ein Amin als Nucleophil mit dem „Säureanhydrid“ **246** zu **247** reagiert, wobei ein Harnstoffderivat **248** als Nebenprodukt gebildet wird.

### 3.13.1 Zyklisierungsversuche des Lävulinsäureamids **213a**

Bei der bisher erfolgreichsten Methode zur Addition von Elektrophilen an das *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin hatte ich **89a** mit Benzaldehyd **71** zu **212** in Gegenwart von TBAF umgesetzt. Mit Hilfe der Fluoridionen war aus dem *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **89a** offensichtlich ein Anion erzeugt worden, das sich über die 2- bzw. 4-Position an Benzaldehyd addierte. Auf diese Weise wurde das 4-Addukt **212** gebildet (Schema 59). Die <sup>1</sup>H NMR-Spektren und Massenspektren einer weiteren Fraktion aus diesem Reaktionsansatz gaben den Hinweis, dass auch ein 2-Additionprodukt gebildet worden sein könnte.

Inspiziert durch eine Arbeit von Sakurai et al. zur Umwandlung von Methyllävulinat mit Allyltrimethylsilan<sup>104</sup> (Schema 58), hatte ich das Lävulinsäureamid **213a** synthetisiert. Es trägt eine elektrophile Ketogruppe, die strukturell bedingt in der Nähe der 2-Position des Dihydropyridinringes, nicht jedoch in der 4-Position Reaktionen eingehen sollte. Dadurch sollte das durch Fluoridzugabe erzeugte Anion die Ketogruppe über die 2-Position des Ringes abfangen.

Zunächst wurden die Bedingungen eingesetzt, welche zur Synthese von **212** und geführt hatten. So wurde eine Lösung des Lävulinsäureamids **213a** in THF hergestellt. In einem zweiten Schlenkrohr wurde eine Lösung von 10 mol% TBAF zusammen mit Molsieb 4 Å in THF vorbereitet. Bei Raumtemperatur wurde dann die Lösung des Lävulinsäureamids innerhalb von 5 Minuten zu einer Lösung von TBAF getropft. Anschließend wurde die Mischung 4 h zum Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit MeOH · HCl aufgearbeitet.



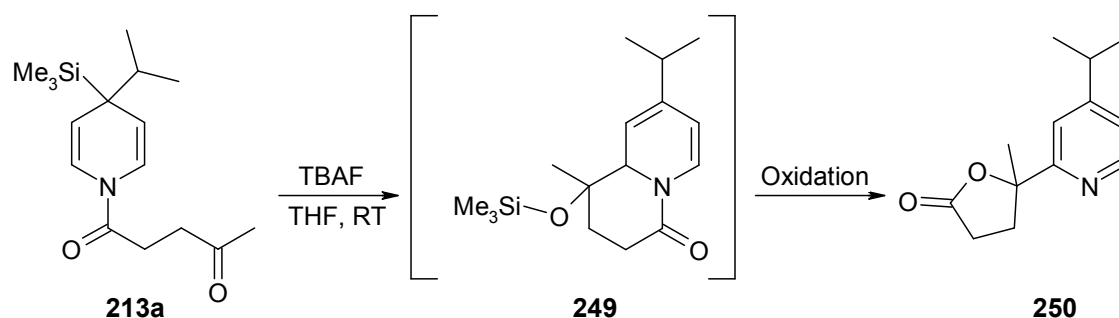
Das  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum des Rohproduktes enthielt eine Reihe neuer Signale, unter anderem im Aromatenbereich, obwohl die Struktur des gewünschten Produktes **215** keine aromatischen Protonen erwarten lässt, neben unverbrauchtem Startmaterial. Offenbar hatte eine Oxidation hin zu Molekülen mit einem Aromaten stattgefunden. Es wurde versucht, das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch aufzureinigen. In keiner der erhaltenen Fraktionen konnte jedoch ein bestimmtes Molekül eindeutig identifiziert werden.

Wenn ein Äquivalent TBAF eingesetzt wurde, konnte zwar die vollständige Umsetzung des Startmaterials bereits nach einer Stunde erreicht werden, jedoch wurde weder im  $^1\text{H}$  NMR des Rohproduktes noch in den Fraktionen der Säulenchromatographie irgendein identifizierbares Molekül gefunden.

Möglicherweise waren die Reaktionsbedingungen zu harsch. Daher wurde die Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur gesenkt. Die Bildung einer Vielzahl von Nebenprodukten in den vorhergehenden Experimenten ließ darauf schließen, dass intermolekulare Reaktionen abgelaufen waren. Daher wurde bei Raumtemperatur eine Lösung des Lävulinsäureamids **213a** in THF langsam in eine Lösung des TBAF in THF eingetropft.

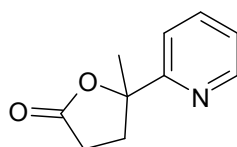
Dadurch sollte die Konzentration an **213a** niedrig gehalten werden, um intermolekulare Reaktionen zu unterdrücken.

In diesem Versuch wurde die Fluoridquelle stöchiometrisch eingesetzt. Nach 20 Minuten zeigte die DC-Kontrolle, dass das Startmaterial verschwunden war. Das durch wässrige Aufarbeitung mit Phosphatpuffer erhaltene Rohprodukt ließ sich in herkömmlichen Laufmitteln auf der Basis von Heptan und Ethylacetat nicht trennen. Erst durch den Zusatz von 3% Essigsäure zum Laufmittel konnte eine Trennung des Produktgemisches erreicht werden. Nach mehrmaliger säulenchromatographischer Aufreinigung des Rohproduktes ist es dann gelungen, wenige Milligramm eines neuen Produktes zu isolieren. Das COSY- und  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum sowie das Massenspektrum dieser Verbindung gaben den Hinweis, dass es sich um die Verbindung **250** (Schema 64) handelt.



**Schema 64** Die Cyclisierung von **213a** in Gegenwart von TBAF liefert **250**

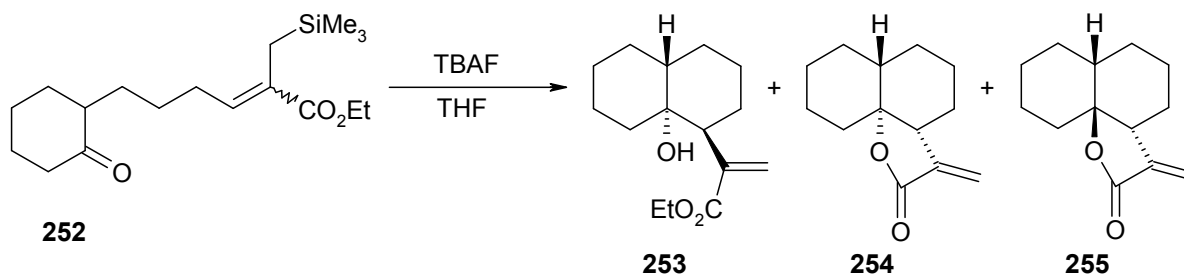
Aufgrund der geringen Substanzmenge konnte jedoch kein  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektrum gemessen werden. Das  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **250** weist große Ähnlichkeit mit der literaturbekannten<sup>118</sup> Verbindung **251** (Abbildung 8) auf. Die  $^1\text{H}$  NMR-Daten von **251** wurden als Referenz für die Zuordnung der Protonensignale in **250** herangezogen.



**251**

**Abb. 8** 5-Methyl-5-pyridin-2-yl-dihydro-furan-2-on (**263**) nach Murai et al.<sup>118</sup>

Zudem wurde eine weitere Vorschrift aus der Literatur getestet. Kuroda et al.<sup>119</sup> führten mit der TBAF-Methode Cyclisierungsreaktionen durch (Schema 65). Dabei wurde eine 0.006 molare Lösung an **252** in eine 0.02 molare Lösung von 3.2 Äquivalenten TBAF bei 0 °C getropft. Dadurch gelang es Kuroda et al.<sup>119</sup> das Produkt **253** in einer Ausbeute von 69% zu isolieren, zusammen mit einer Mischung von **254** und **255**, welche in einer Ausbeute von 12% erhalten wurden (Schema 65).



**Schema 65** Anwendung der TBAF-Methode zur Synthese von Decalin-Derivaten nach Kuroda und Ito.<sup>119</sup>

Die Reaktionsbedingungen von Kuroda et al. (Schema 65) wurden auf die in Schema 66 dargestellte Reaktion von **213a** mit TBAF übertragen. Nach der

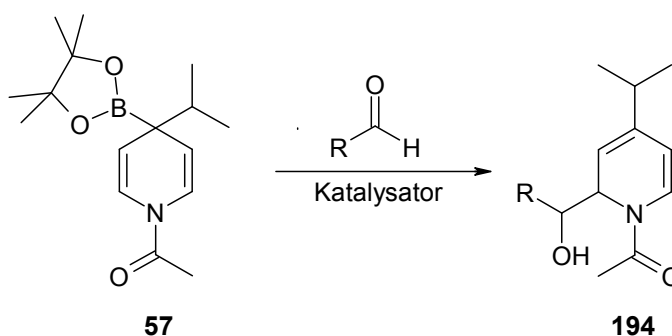
Aufarbeitung dieses Reaktionsansatzes konnte wieder die Bildung des Produktes **250** bestätigt werden. Dies gelang durch den Vergleich des  $^1\text{H}$  NMR-Spektrums des Rohproduktes mit dem mit dem  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum von **250**. Es gelang jedoch nach mehrmaliger Säulenchromatographie und anschließender HPLC-Reinigung nicht, **250** sauber zu isolieren.

Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Aufreinigung der Reaktionsgemische wurden keine weiteren Reaktionen zur Cyclisierung des Lävulinsäureamids **213a** mehr durchgeführt.

### 3.14 Reaktionen 4,4-disubstituierter *N*-Silyl- und *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine mit einem Boronsäurepinakolesterrest in 4-Position

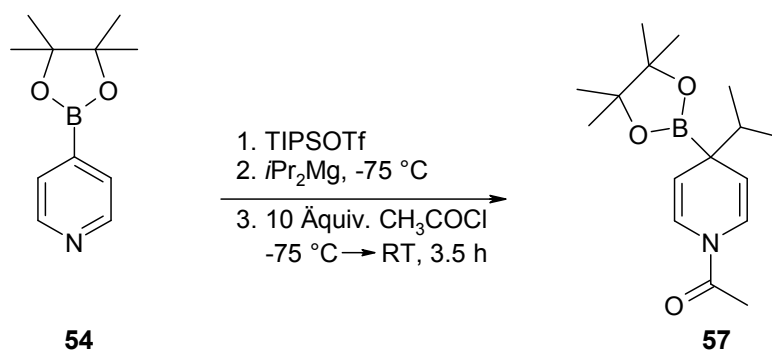
#### 3.14.1 Übersicht

Wie in der Zielsetzung bereits erwähnt, sollten im Rahmen dieser Arbeit *N*-Acetyl- und *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine mit einem Boronsäurepinakolesterrest in 4-Position synthetisiert werden und es sollte erkundet werden, inwieweit solche *N*-Acetyl- und *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine mit einem Boronsäurepinakolesterrest als Synthesebausteine genutzt werden können. Als bedeutendste Reaktion sollte dabei die Addition von Elektrophilen, wie Aldehyden, an die Allylboronat-Partialstruktur in beispielsweise **57** unter Zuhilfenahme eines Katalysators untersucht werden. Durch die Umsetzungen der Allylboronat-Partialstruktur mit Aldehyden in **57** sollten so 1,2-Dihydropyridine wie **194** zu erhalten sein (Schema 66).



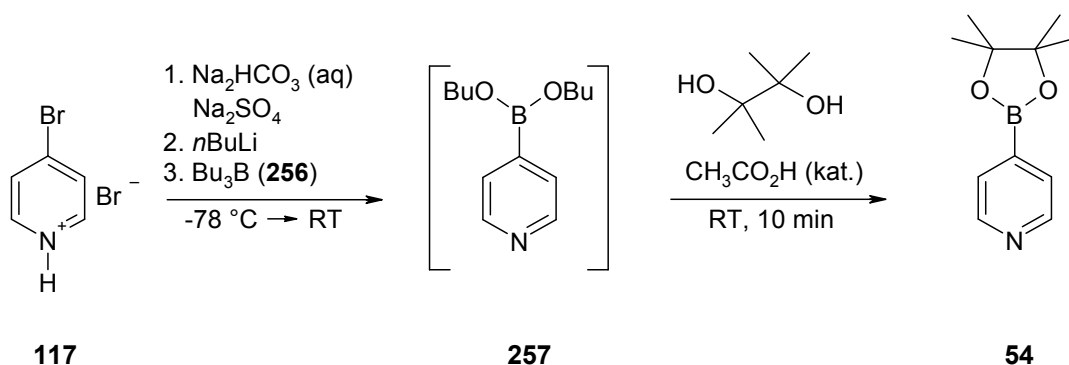
**Schema 66** Geplante Nutzung der Allylboronat-Partialstruktur in **57** zur Synthese von **194**

Das dazu benötigte *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **57** wurde erstmals von Sperger<sup>33</sup> nach dem von Bräckow<sup>27</sup> gefundenen Verfahren zur Synthese 4,4-disubstituierter *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine aus 4-Pyridylboronsäurepinakolester (**54**) durch Reaktion mit TIPSOTf und anschließender Addition von *i*Pr<sub>2</sub>Mg an das intermediär gebildete *N*-Silylpyridiniumion erhalten. Da das so gebildete *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin nicht stabil genug war, um isoliert zu werden, wurde dem Reaktionsansatz ein Überschuß an Acetylchlorid zugesetzt, um das stabilere *N*-Acetyl-Derivat **57** zu bilden. Dieses wurde von Sperger in einer Ausbeute von 33% isoliert<sup>33</sup> (Schema 67).



**Schema 67** Synthese von **57** nach Sperger<sup>33</sup>

Der als Startmaterial zur Synthese von **57** erforderliche 4-Pyridylboronsäurepinakolester (**54**) ist kommerziell erhältlich, wurde aber im Rahmen dieser Arbeit von mir hergestellt. Dazu wurde analog zur Synthese von **51** mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung das 4-Brompyridin aus 4-Brompyridinhydrochlorid (**117**) freigesetzt und durch Reaktion mit *n*-Butyllithium lithiiert<sup>25,33</sup> und eine Abfangreaktion mit Tributylborat (**256**) nach einem Literaturverfahren<sup>120</sup> durchgeführt. Das in situ erzeugte **257** wurde mit Pinakol umgeestert. Umkristallisation aus Cyclohexan lieferte **54** in 37% Ausbeute (Schema 68).

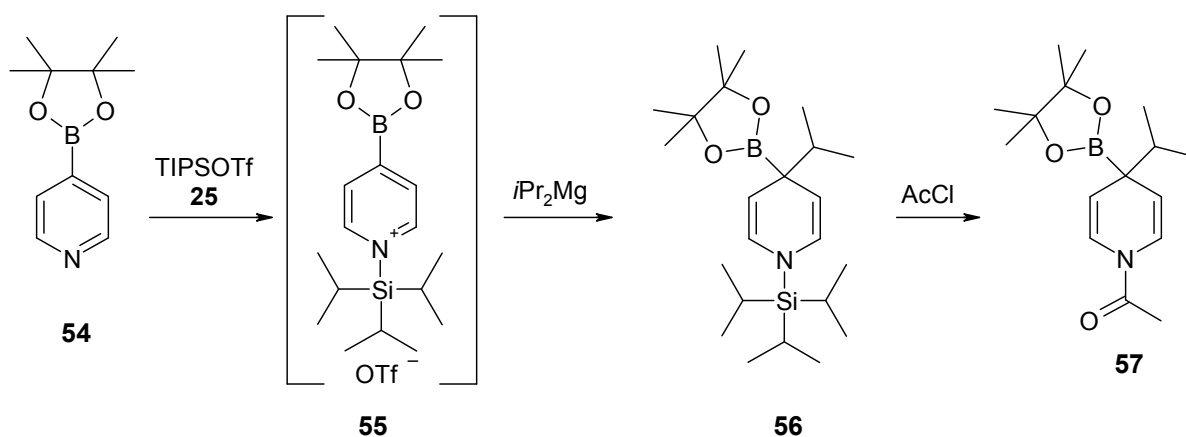


**Schema 68** Synthese von **54** aus **117**

### 3.14.2 Optimierung der Synthese von 4-Isopropyl-4-pinakolboronsäureester)-*N*-acetyldihydropyridin als Modellsystem

Um weitere Experimente mit *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **57** mit einem Pinakolboronsäureester- und einem Isopropylrest in 4-Position durchführen zu können, war es notwendig, zuerst die Synthese dieser Verbindung zu optimieren. Dabei sollte auch ein Weg gefunden werden, das dabei intermediär gebildetet *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **56** zu isolieren (Tabelle 21). Zunächst wurde versucht, das Experiment von Sperger zu reproduzieren.<sup>33,121</sup> Dazu wurde das Pyridinderivat **54** als Lösung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> auf -78 °C gekühlt und mit TIPSOTf (**25**) versetzt. Nach 15 Minuten Rühren bei dieser Temperatur wurden 1.5 Äquivalente an Diisopropylmagnesium zugesetzt. Nach drei Stunden wurde der Ansatz mit 10 Äquivalenten Acetylchlorid in der Kälte versetzt und langsam auf Raumtemperatur aufwärmen gelassen. Nach weiteren 2.5 h wurde mit Phosphatpuffer, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> aufgearbeitet. Nach dieser Vorschrift von Sperger<sup>33</sup> konnten ich **57** in 39% Ausbeute isolieren (Tab. 21, Eintrag 1). Das von Sperger gewählte Verfahren, das Pyridinderivat bei -78 °C vorzulegen, wich vom ursprünglichen, von Bräckow<sup>27</sup> entwickelten Verfahren ab.

**Tab. 21** Optimierung der Synthese von **57**



Eintrag	TIPSOTf (Äquiv.)	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> Mg (Äquiv.)	t (Alkylierung) (h)	AcCl (Äquiv.)	Ausbeute <sup>a)</sup> (%)
1	1.0	1.5	3.0	10	39
2	2.0	1.5	3.0	10	32
3	1.0	1.5	3.0	10	23

Fortsetzung Tabelle 21

4	1.0	2.0	17	-	-
5	1.0	2.0	16	10	60
6	1.0	2.0	16	1.1	66

<sup>a)</sup> Isolierte Ausbeute.

Es ist bekannt, dass die Einstellung des Gleichgewichtes zwischen *N*-Acylpyridiniumionen, Säurechloriden und Pyridinderivaten in Gegenwart von Silyltriflaten durch die Temperatur beeinflusst werden kann.<sup>25</sup> Es wurde angenommen, dass dies möglicherweise bei der Reaktion zwischen **54** und TIPSOTf (**25**) der Fall ist.

Daher wurde die Temperaturabhängigkeit des Gleichgewichtes zwischen dem 4-Pyridylboronsäurepinakolester (**54**) und TIPSOTf (**25**), und dem *N*-Silylpyridiniumion **55** mit Hilfe einer Serie von <sup>1</sup>H NMR-Spektren bei (+20 °C, -30 °C, -50 °C und -80 °C) untersucht.

Brachte man ein Äquivalent von 4-Pyridylboronsäurepinakolester (**54**) mit einem Äquivalent von TIPSOTf (**25**) in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zur Reaktion, so beobachtet man bei Raumtemperatur neben dem Signalsatz von **54** bei 7.85 ppm (s, 2 H, NCH=CH) und 8.68 ppm (s, 2 H, NCH=CH) einen neuen Signalsatz bei 8.25 ppm (s, 2 H, NCH=CH) und 8.44 ppm (s, 2 H, NCH=CH), welcher dem *N*-Silylpyridiniumion zugeordnet wurde.

Beim Abkühlen auf -30 °C wuchsen die Integrale des Signalsatzes des *N*-Silylpyridiniumions auf Kosten der des Eduktes. Bei -80 °C waren jedoch nur noch sehr verbreiterte Singuletts zu erkennen. Dabei verhielten sich die Integrale des Signalsatzes des Eduktes **54** und des Signalsatzes des *N*-Silylpyridiniumions etwa wie 1:1.

Damit war gezeigt, dass das beschriebene „Gleichgewicht“ selbst bei tiefen Temperaturen nur etwa zur Hälfte auf der Seite des *N*-Silylpyridiniumions lag.

Um dieses „Gleichgewicht“ weiter auf die Seite des *N*-Silylpyridiniumions zu verschieben, wurde in einem weiteren Experiment die Menge an TIPSOTf verdoppelt. Allerdings wurde in diesem Experiment mit der doppelten Menge an

TIPSOTf keine Verbesserung der Ausbeute erzielt, diese war mit 32% sogar etwas geringer (Tab. 21, Eintrag 2).

Möglicherweise war die Linienverbreiterung im  $^1\text{H}$  NMR-Versuch auch auf Löslichkeitseffekte zurückzuführen. In einem weiteren Versuch wurde  $\text{Et}_2\text{O}$  als Co-Solvent eingesetzt. Dies brachte keine Verbesserung der Ausbeute. Es wurden nur 23% isoliert. Salze sind in  $\text{Et}_2\text{O}$  schlechter löslich als in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Tab. 21, Eintrag 3).

In einem weiteren Experiment sollte eine Lösung des 4-Pyridylboronsäurepinakolesters (**54**) auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt werden, um tropfenweise mit einer ebenfalls gekühlten Lösung von TIPSOTf versetzt zu werden. Dabei wurde festgestellt, dass der 4-Pyridylboronsäurepinakolester (**54**) in einer Konzentration von 0.06 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  aus der Lösung ausfällt.

Dieser Umstand war in früheren Experimenten möglicherweise nicht bemerkt worden, da die Eintrübung am Anfang optisch fast nicht zu sehen ist und nach Zugabe von TIPSOTf als Bildung des *N*-Silylpyridiniumsalzes interpretiert wurde. Die schlechte Löslichkeit des 4-Pyridylboronsäurepinakolesters (**54**) sorgte möglicherweise dafür, dass bei tiefen Temperaturen gar keine vollständige Aktivierung von **54** zum *N*-Silylpyridiniumsalz stattfand.

Die Synthesestrategie wurde daraufhin geändert. Das TIPSOTf wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  vorgelegt und der 4-Pyridylboronsäurepinakolester (**54**) wurde als etwa  $20\text{ }^\circ\text{C}$  warme Lösung während 12 Minuten zugetropft. Dabei blieb die Lösung klar, das dabei gebildete *N*-Silylpyridiniumsalz **55** war offensichtlich gut löslich. Daraufhin wurden 2 Äquivalente Diisopropylmagnesium zugesetzt. Diese Menge entspricht der in den Reaktionen von Bräckow<sup>27</sup> verwendeten Menge. Nach einer Reaktionszeit von 17 Stunden bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  wurde mit Phosphatpuffer,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  aufgearbeitet. Im  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum des Rohproduktes wurde die vollständige Umsetzung des Eduktes **54** zum *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **56** (Tab. 21, Eintrag 4) festgestellt. Der vollständige Stoffumsatz reizte mich, die Isolierung des *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins **56** als Reinstoff zu versuchen. Bei dem Versuch, die Verbindung **56** durch Säulenchromatographie zu reinigen, zersetzte diese sich jedoch sowohl auf  $\text{Al}_2\text{O}_3$  als auch auf  $\text{SiO}_2$ . Dies bestätigt die Ergebnisse von Sperger, wonach auf  $\text{Al}_2\text{O}_3$  vollständige, auf  $\text{SiO}_2$  weitgehende Zersetzung eintritt.<sup>33</sup>

In einem weiteren Experiment wurde wieder TIPSOTf bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  vorgelegt, eine Lösung des Pyridinboronsäureesters wurde zugetropft und anschließend mit Diisopropylmagnesium versetzt. Da die Aufreinigung des gebildeten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins **56** im vorhergehenden Experiment durch Säulenchromatographie nicht geklappt hatte, wurden nach 16 h wieder 10 Äquivalente Acetylchlorid zugesetzt, um das stabilere **57** zu erhalten. Das Produkt **57** konnte so in 60% Ausbeute isoliert werden (Tab. 21, Eintrag 5).

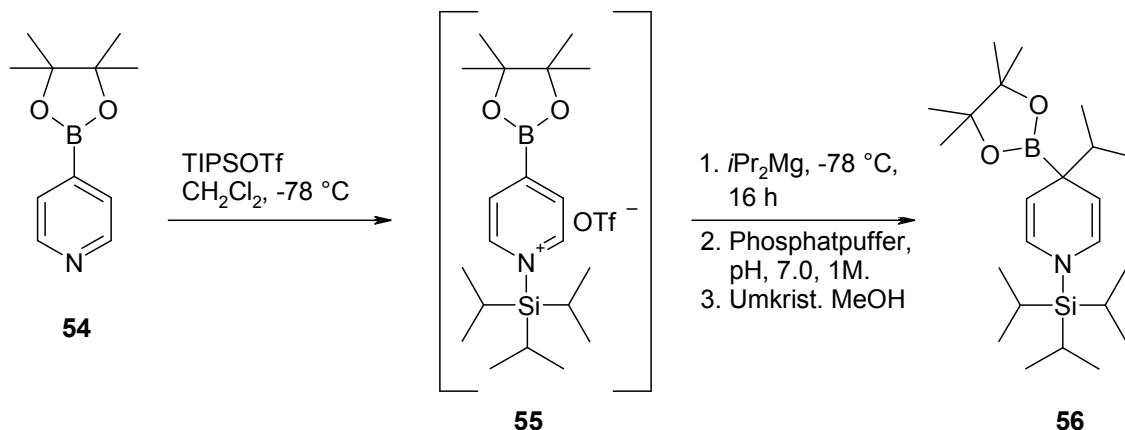
Durch die Trennung der Acylierungsreaktion von der Synthese des *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins gelang es in einem weiteren Experiment die Ausbeute an **57** nochmals zu steigern. Für die Aktivierung des 4-Pyridylboronsäurepinakolester (**54**) mit TIPSOTf und die Reaktion mit Diisopropylmagnesium wurden wie in dem vorhergehenden Experiment (Tab. 21, Eintrag 4) vorgegangen. Nach 16 h wurde die Reaktionmischung mit dem *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **56** mit Phosphatpuffer versetzt, um die Reaktion mit dem Diisopropylmagnesium zu beenden. Mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde weiter aufgearbeitet. Der erhaltene Feststoff wurde anschließend wieder unter Schutzgas in absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit 1.1 Äquivalenten Acetylchlorid versetzt. Nach einer Stunde Rühren wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie wurde **57** in einer Ausbeute von 66% erhalten (Tab. 21, Eintrag 6). Auf diese Weise war somit ein einfacherer und effizienterer Zugang zur Verbindung **57** geschaffen worden.

### 3.14.3 Synthese des 4-Isopropyl-4-(pinakolboronsäureester)-*N*-silyl- 1,4-dihydropyridins

Das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **56** (Tabelle 21) ließ sich als Rohprodukt weder durch Säulenchromatographie auf Kieselgel noch an Aluminiumoxid reinigen. Bei der Synthese von **57** wurde festgestellt, dass **56** als Rohprodukt ein Feststoff war (Tab. 21, Eintrag 4). Dieses Experiment wurde wiederholt bis zur wässrigen Aufarbeitung und Isolierung des Rohproduktes. Wieder bestätigte das  $^1\text{H}$  NMR-Spektrum des Rohproduktes die nahezu vollständige Umsetzung des Edukt Pyridins **54** in das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **56**. Die Reinigung des *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins **56** gelang schließlich durch Umkristallisation unter



Schutzgas aus Ethanol in 10% Ausbeute. In einem weiteren Experiment wurde eine noch höhere Ausbeute von 34% durch Umkristallisieren aus Methanol erreicht. Aus der Mutterlauge konnte kein weiteres Produkt mehr isoliert werden, beim Einengen der Mutterlauge wurde ein orangefarbenes Harz gefunden (Schema 69).

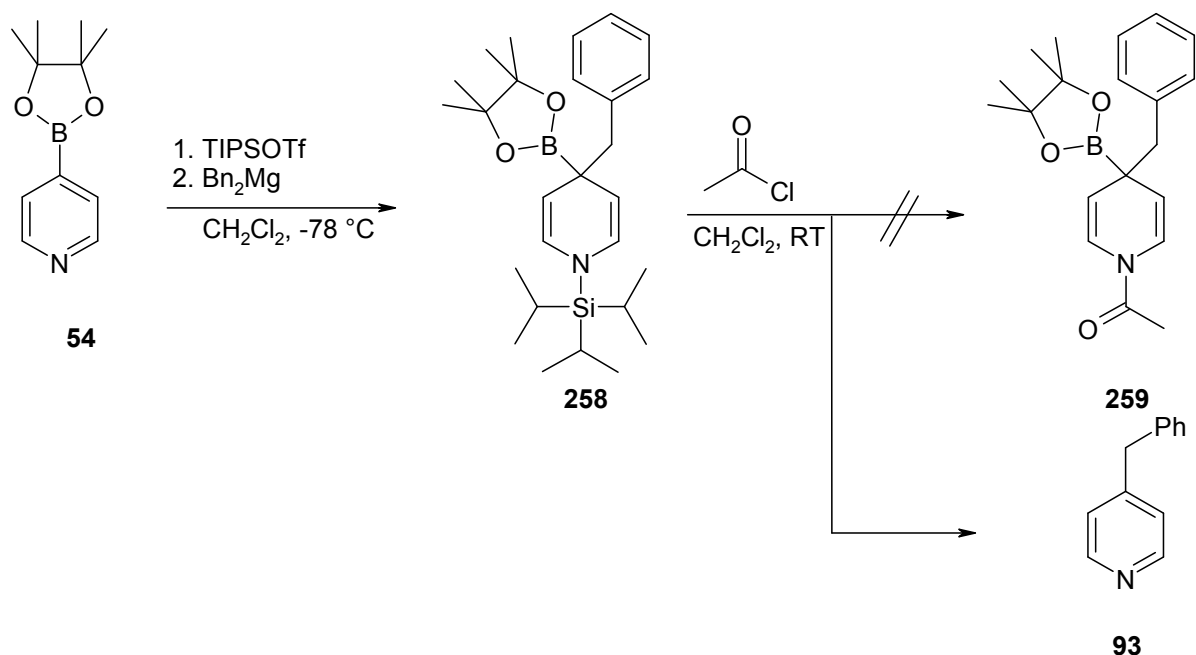


**Schema 69** Synthese von **56** aus **54**

#### 3.14.4 Variation der Reste am Stickstoff und in der 4-Position

Nachdem es gelungen war, mit Diisopropylmagnesium die 1,4-Dihydropyridine **56** und **57** zu synthetisieren, sollten noch weitere *N*-Silyl- und *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine mit anderen Resten in der 4-Position synthetisiert werden.

Bei der Addition von Dibenzylmagnesium an *N*-Silylpyridiniumionen sind in der Vergangenheit durch Bräckow hohe Ausbeuten an 4,4-disubstituierten-*N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen erzielt worden.<sup>27</sup> Aus diesem Grund wurde 4-Pyridylboronsäurepinakolester (**54**) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zu einer Lösung von TIPSOtF bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gegeben, um mit Dibenzylmagnesium in THF zunächst das gewünschte *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **258** zu erzeugen. Der Versuch sollte dann analog zur Synthese von **57** aufgearbeitet werden oder das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **258** durch Zugabe von Acetylchlorid zu **259** umgesetzt werden (Schema 70).

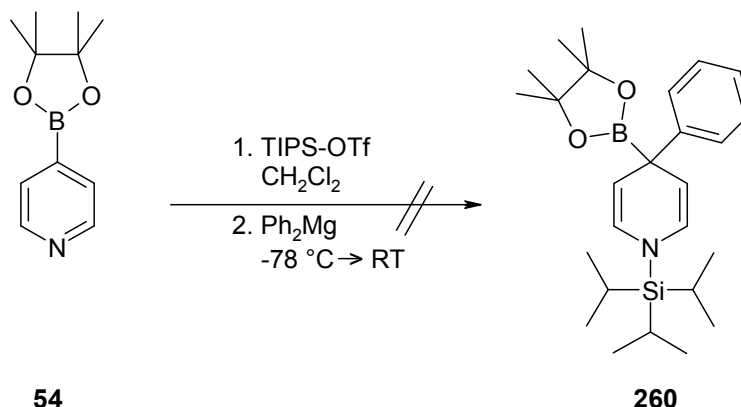


**Schema 70** Versuch zur Synthese von **271** und **55**

Eine Stunde nach der Zugabe des Dibenzylmagnesiums wurde ein Aliquot des Reaktionsansatzes isoliert, mit Phosphatpuffer und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgearbeitet und ein <sup>1</sup>H NMR-Spektrum aufgenommen. Dabei wurde ausschließlich das Oxidationsprodukt 4-Benzylpyridin (**93**) (Schema 70) gefunden, nicht jedoch **258**. Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass zwar das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **258** gebildet wurde, dieses allerdings bei der Aufarbeitung oxidiert wurde. Ein weiteres Aliquot wurde nach 1.5 Stunden isoliert und mit Acetylchlorid behandelt. Das <sup>1</sup>H NMR-Spektrum dieser Probe zeigte nur Spuren von *N*-Acetyldihydropyridin **259**. Das Edukt wurde nicht mehr gefunden. Um wenigstens eine geringe Menge isolieren zu können, wurde auch der restliche Ansatz mit Acetylchlorid versetzt. Diese Maßnahme, die im analogen Falle des Isopropylderivates **57** dessen erfolgreiche Isolierung ermöglicht hatte, führte hier nicht zum Ziel. Nach Säulenchromatographie über Kieselgel konnte kein Produkt mehr isoliert werden. Es gelang auch nach mehrmaliger Wiederholung des Ansatzes nicht, **258** oder **259** zu isolieren.

Neben dem Isopropylrest erschien es interessant, aromatische Grignardverbindungen als Nucleophile einzusetzen, da diese aus einer Vielzahl von Halogen-substituierten Aromaten über eine Halogen-Metall-Austauschreaktion zugänglich sind.<sup>57</sup> Weder nach Reaktion mit PhMgBr noch mit Ph<sub>2</sub>Mg wurde im

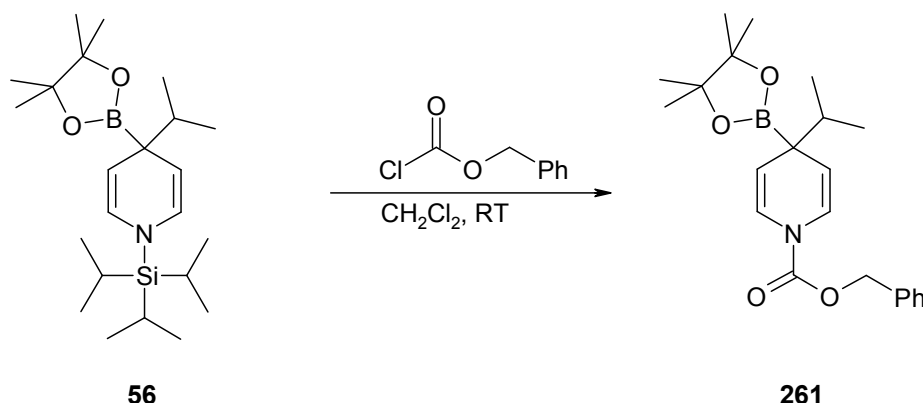
$^1\text{H}$  NMR-Spektrum des Rohproduktes ein *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **260** gefunden (Schema 71).



**Schema 71** Versuch der Addition von Diphenylmagnesium an **54**

Um die Addition von  $\text{Ph}_2\text{Mg}$  zu fördern, wurde in einem weiteren Experiment nach Zugabe des  $\text{Ph}_2\text{Mg}$  der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmt. Auch hier wurde nach wässriger Aufarbeitung kein Dihydropyridin **260** gefunden.

Um bei den 1,4-Dihydropyridinen den Substituenten in 1-Position zu variieren, wurde bei der Synthese des *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins **56** nach wässriger Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt statt mit Acetylchlorid mit Chlorkohlensäurebenzylester umgesetzt. In diesem Fall konnte so das entsprechende Carbamat **261** in 61% Ausbeute isoliert werden (Schema 72). Dies ist meines Wissens das erste Beispiel für die Synthese eines Carbamates aus einem *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin.



**Schema 72** Synthese eines Carbamates **273** aus **56**

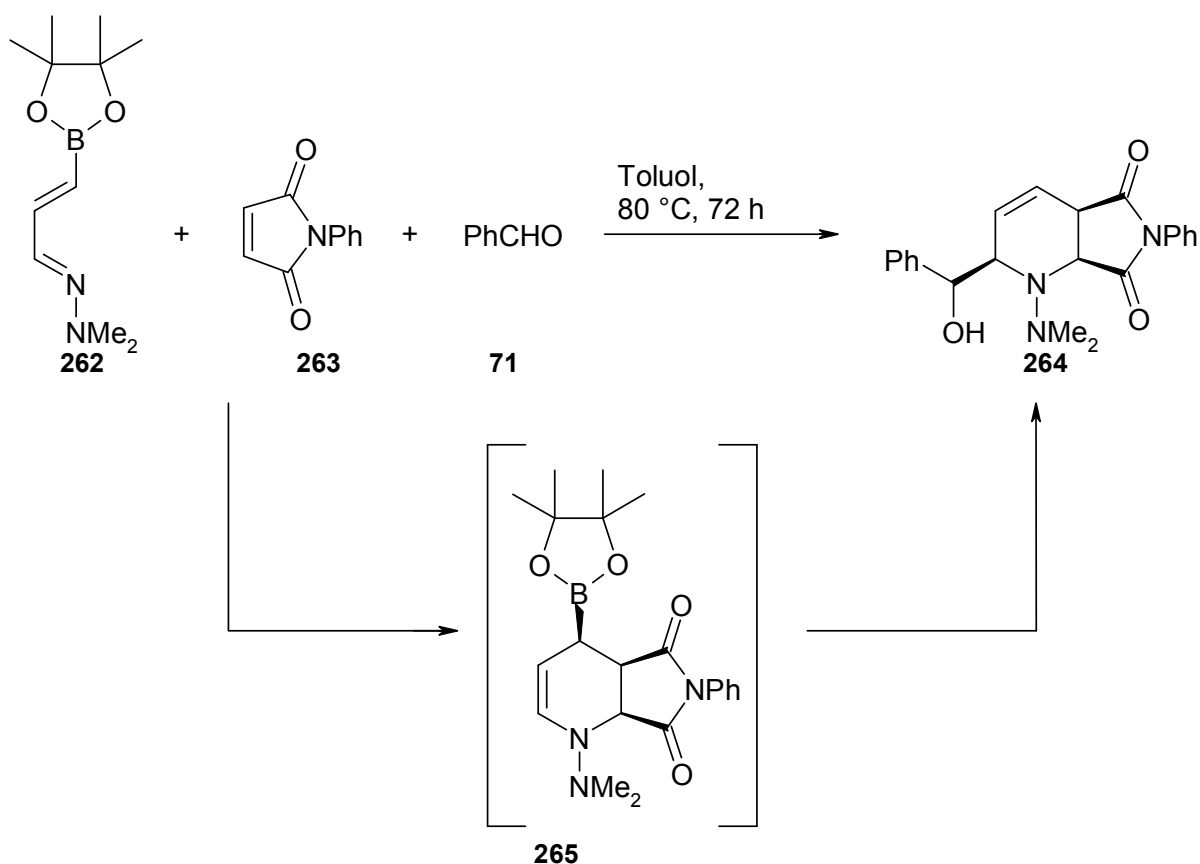
Auf der Basis des 4-Pyridylboronsäurepinakolester **54** war es somit möglich, das *N*-Silyl-1,4- und das *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin mit einem Isopropyl- und und einem Pinakolboronsäureesterrest in 4-Position, **56** und **57**, zu synthetisieren. Die Variation

der Reste in der 4-Position jedoch gelang nicht, weil entweder keine Addition in der 4-Position stattfand oder weil das Produkt während der Aufarbeitung oxidiert wurde. Der Austausch des *N*-Silyl-Restes in **56** gegen einen Benzyloxycarbonylrest gelang dagegen in guten Ausbeuten.

### 3.15 Allylboronierung

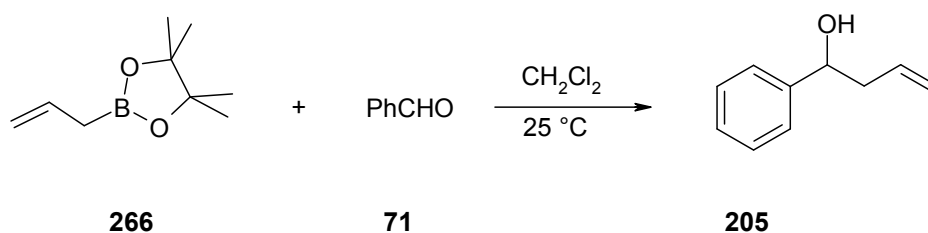
#### 3.15.1 Bor-Allylierungsreagenzien

Im Jahr 2000 berichteten Tailor und Hall das erste Mal über die Synthese eines  $\alpha$ -Hydroxyalkylpiperidins **264**, welches für die Synthese von bestimmten Naturstoffen nützlich sein könnte<sup>122,123</sup> (Schema 73). Für die Synthese von **264** wurde **262** mit *N*-Phenylmaleinimid (**263**) und Benzaldehyd (**71**) umgesetzt. Dabei bildet sich intermediär zunächst durch [4 + 2] Cycloaddition die Verbindung **265** mit einer Allylboronat-Partialstruktur, die dann mit Benzaldehyd (**71**) als Elektrophil unter Bildung des  $\alpha$ -Hydroxyalkylpiperidins **264** reagiert (Schema 73).



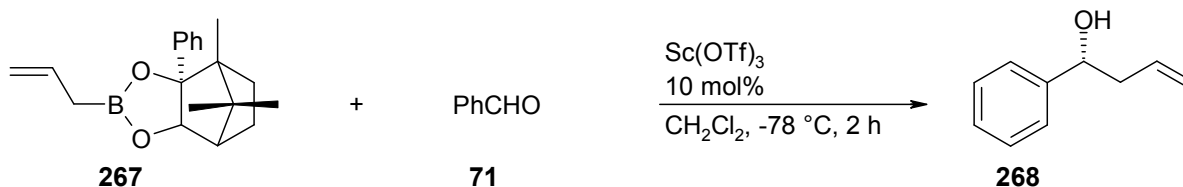
Schema 73 Synthese von **264** nach Hall<sup>122</sup>

Die in Schema 73 beschriebene, aus einer Diels-Alder-Reaktion und einer Allylborierung bestehende Eintopfsynthese wurde bei 80 °C durchgeführt. Allylborierungen lassen sich gewöhnlich aber schon bei geringeren Temperaturen durchführen. So reagiert Pinakolyllallylboronat (**266**) mit Benzaldehyd (**71**) bei Raumtemperatur in 0.5 molarer CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung mit einer Halbwertszeit von 15 Min zum Alkohol **205** ab (Schema 74).<sup>124</sup>



**Schema 74** Typische Reaktionsbedingungen einer Allylborierung nach Brown<sup>124</sup>

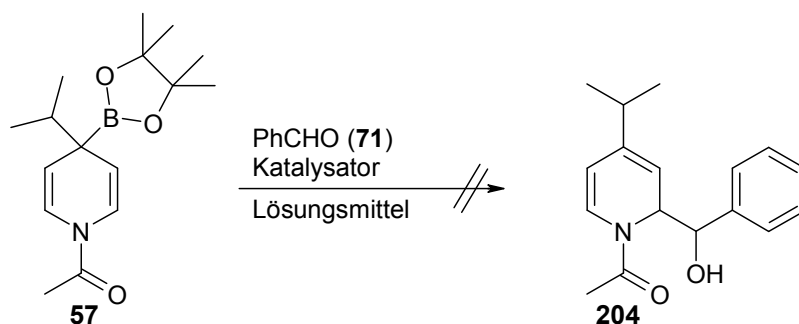
Durch den katalytischen Einsatz der Lewisäure Sc(OTf)<sub>3</sub><sup>125</sup> konnten von Campher abgeleitete chirale Allylboronate wie **267** selbst bei Temperaturen von -78 °C innerhalb von 2 Stunden mit Benzaldehyd **71** zum Produkt **268** umgesetzt werden (Schema 75).



**Schema 75** Allylborierung mit Sc(OTf)<sub>3</sub> nach Hall<sup>125</sup>

### 3.15.2 Additionsversuche von Benzaldehyd an 4-Isopropyl-4-(pinakolboronsäureester)-*N*-acetyl-1,4- dihydropyridin

Nachdem es gelungen war, die Dihydropyridine **56** und **57** in einer zufrieden stellenden Menge bereitzustellen, sollte untersucht werden, inwieweit diese Additionsreaktionen mit Benzaldehyd eingehen, um 1,2-Dihydropyridine wie **204** zu generieren. Dazu wurde eine Reihe von Reaktionen zwischen dem *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **57** und Benzaldehyd in Gegenwart verschiedener Katalysatoren bei verschiedenen Reaktionstemperaturen und in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt (Schema 76).



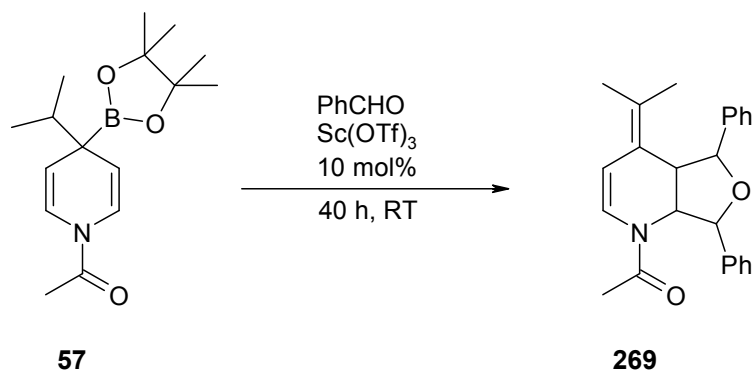
**Schema 76** Versuche zur Addition von Benzaldehyd an **57** zur Synthese von **204**

In Anlehnung an die Bedingungen von Hall<sup>125</sup> et al. wurde das *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **57** mit Sc(OTf)<sub>3</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und auf -78 °C gekühlt. Der Benzaldehyd (**71**) wurde eingetropft und der Ansatz 18 Stunden bei -78 °C gerührt. Nach wässriger Aufarbeitung wurden die Startmaterialien aber nicht das gewünschte Produkt **204** gefunden.

Nach diesem Ergebnis wurde in einem weiteren Ansatz die Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur erhöht. Toluol wurde wie auch in der Literatur<sup>122</sup> als Lösungsmittel gewählt. Sc(OTf)<sub>3</sub> und *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **57** wurden in Toluol gelöst und Benzaldehyd (**71**) zugetropft. Die Aufarbeitung eines Aliquots nach Rühren bei Raumtemperatur über Nacht ergab den Hinweis, dass möglicherweise eine Spur eines neuen Produktes enthalten sein könnte. Um die Reaktion weiter zu fördern, wurde das Reaktionsgemisch zum Rückfluss erhitzt. Dabei trat Zersetzung ein und es konnte weder das erhoffte Produkt noch das Edukt gefunden werden.

In einem weiteren Experiment wurde eine Reaktionstemperatur von 50 °C gewählt. Dadurch sollte eine Zersetzung wie im geschilderten Rückfluss-Experiment vermieden werden, aber andererseits sollte die Reaktion beschleunigt werden. Jedoch konnte selbst nach 36 h keine Bildung eines neuen Produktes beobachtet werden.

Zudem wurde ein Experiment durchgeführt, in dem Benzaldehyd gleichzeitig als Reaktand und Lösungsmittel eingesetzt wurde (Schema 77). Nach 40 h Rühren bei RT konnte ein neues Produkt **269** in einer Ausbeute von 45% isoliert werden. Die Verbindung wurde durch <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C NMR-Spektroskopie, sowie durch HRMS charakterisiert. Die Verbindung zeigte sich jedoch als zersetzlich, daher konnten keine weiteren Experimente zur Zuordnung der Stereozentren mehr durchgeführt werden.



**Schema 77** Benzaldehyd als Reaktand und Lösungsmittel

Wie aus den analytischen Daten hervorging, hatten sich zwei Äquivalente Benzaldehyd addiert. Aus diesem Ergebnis wurde geschlossen, dass die beiden Äquivalente Benzaldehyd in zwei Teilschritten addiert worden waren. Beim Wiederholen des Ansatzes wurde in den DC-Proben von Anfang an zu jedem Zeitpunkt neben den Edukten nur das Produkt **269** entdeckt. Offenbar durchläuft die Reaktion einen langsamen, die Geschwindigkeit bestimmenden Teilschritt, dem ein weiterer schnellerer Teilschritt folgt.

Zusätzlich zu diesen Experimenten wurde versucht, ob die in Schema 76 dargestellte Synthese des gewünschten 1,2-Dihydropyridins **204** durch Reaktion zwischen dem *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **57** und Benzaldehyd (**71**) durch andere Lewis- oder Brønstedtsäure katalysiert werden könnte.

Nach den Bedingungen von Peng und Hall,<sup>126</sup> welche mit Bortrifluorid-Etherat als Lewisäure Allylboronate bei -78 °C während 12 h in hohen Ausbeuten an Aldehyde addiert hatten, wurde versucht, das Dihydropyridin **57** mit Benzaldehyd (**71**) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Bortrifluorid-Etherat bei -78 °C während 16 h umzusetzen. Nach der Aufarbeitung wurde allerdings nur das Startmaterial zurückerhalten.

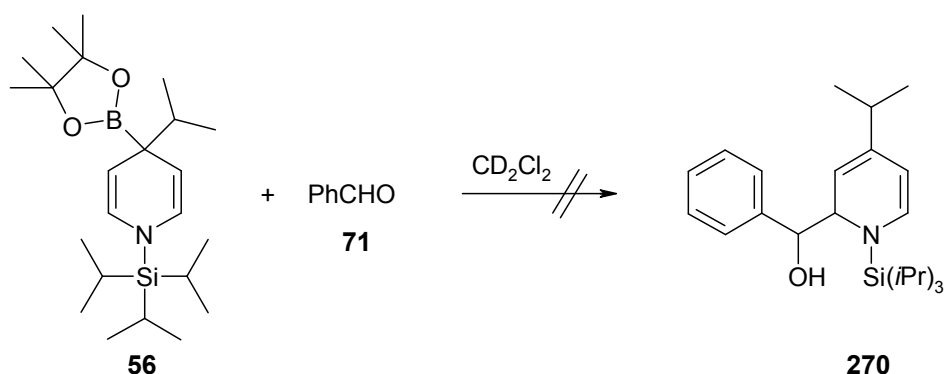
Hall et al. haben auch Brønstedtsäuren benutzt, um Allylboronate an Benzaldehyd zu addieren. Dabei setzten sie Allylboronate mit Benzaldehyd in Toluol mit 10 mol% Trifluormethansulfonsäure bei Raumtemperatur während 24 h um.<sup>127</sup>

In einem weitere Experiment wurde deshalb versucht, angelehnt an diese Literatur<sup>127</sup> die Allylborierung wie sie in Schema 76 skizziert ist, wobei Toluol als Lösungsmittel und Trifluormethansulfonsäure als Katalysator eingesetzt wurden. Jedoch wurde nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur keine Umsetzung festgestellt. Daher wurde

die Reaktionsmischung im Mikrowellenreaktor drei Stunden auf 120 °C erhitzt. Nach der Aufarbeitung wurden das Edukt **57** und ein harziger Rückstand erhalten, das gewünschte Produkt jedoch wurde nicht gefunden.

Zuletzt wurde noch untersucht, ob sich das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **56** mit Benzaldehyd (**71**) zu **270** umsetzen ließe (Schema 78). Da sich die Verbindung **56** in der Vergangenheit als oxidationsempfindlich erwiesen hatte, sollte die Reaktion zwischen **56** und **71** unter Schutzgas und, um den Reaktionsverlauf besser verfolgen zu können, in einem NMR-Röhrchen durchgeführt werden.

Dazu wurde die Reaktion bei -78 °C angesetzt und im NMR-Spektrometer auf 0 °C aufgetaut und der Reaktionsverlauf durch die Aufnahme von <sup>1</sup>H NMR-Spektren in Zeitintervallen von 10 min für zwei Stunden beobachtet.



**Schema 78** Versuch der Reaktion zwischen **56** und **71**

Dabei wurde gefunden, dass die Signale der Dihydropyridin-Ringprotonen immer schwächer wurden, während u.a. im Bereich zwischen 7.0–7.5 ppm ein Signalsatz sichtbar wurde, dessen chemische Verschiebung den Phenylprotonen des Benzylalkohols ähnelt. Eine Zuordnung zu einer bestimmten Struktur war jedoch nicht möglich. Der Versuch der Aufarbeitung scheiterte. Sobald die Ansatzlösung dem Luftsauerstoff in Kontakt kam, z. B. beim Auftragen auf eine DC-Karte, wurde ein gelber Feststoff gebildet, der in organischen Lösungsmittel kaum löslich war. In den <sup>1</sup>H NMR-Spektren ließ sich kein eindeutiges Produkt nachweisen und schon gar nicht isolieren.

Bei der Umsetzung der *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine **56** und **57** und Benzaldehyd (**71**) unter Einsatz verschiedener Lewis- und Brønstedsäuren bei verschiedenen



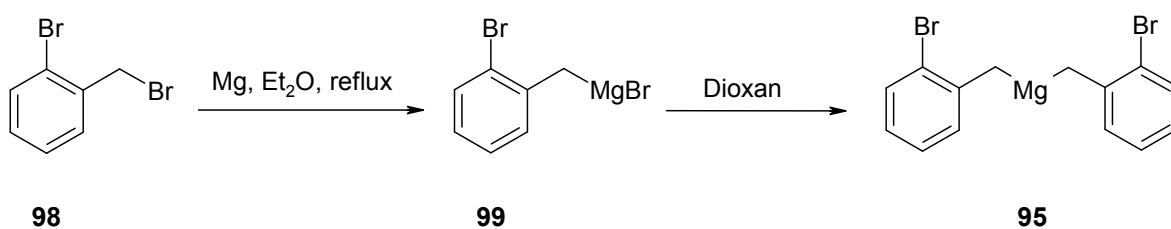
Temperaturen und in verschiedenen Lösungsmitteln ließ sich keine Reaktion zu dem gewünschten 1,2-Dihydropyridin wie **204** oder **270** beobachtet. Es wurden daher keine weiteren Experimente zu deren Synthese durchgeführt.



## 4 Zusammenfassung

Das übergeordnete Ziel dieser Arbeit war es, das bestehende Verfahren<sup>27</sup> zur Synthese 4,4-disubstituierter *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine durch Addition von Diorganomagnesiumverbindungen an *N*-Silylpyridiniumionen weiter auszubauen. In der Vergangenheit waren 1,4-Dihydropyridine mit Kohlenwasserstoffresten in 4-Position synthetisiert worden. In dieser Arbeit wurde versucht, heteroatomhaltige Reste in die 4-Position der *N*-Silyldihydropyridine einzuführen oder Pyridine mit heteroatomhaltigen Resten als Edukte in der Synthese einzusetzen. Dadurch sollten neue Möglichkeiten zur Derivatisierung der so dargestellten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine erschlossen werden.

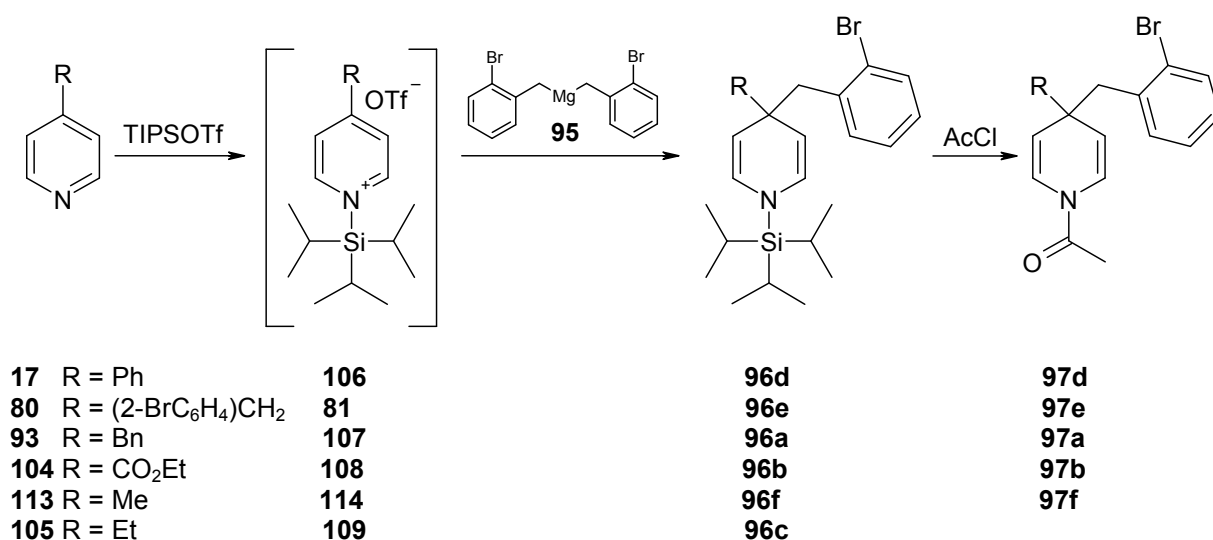
Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine mit einem 2-Brom-substituierten Benzylrest zu synthetisieren. Dazu sind zwei Verfahren entwickelt worden. Beide Verfahren unterscheiden sich in der Reihenfolge der Schritte mit der die *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine mit einem 2-Brombenzylrest aufgebaut werden. Das erste Verfahren basiert auf der Addition von Organomagnesiumreagenzien des 2-Brombenzylbromids **98** an *N*-Silylpyridiniumsalze. Dazu wurden zuerst Experimente mit 4-Benzylpyridin (**93**) als Modellsubstrat und dem Grignardreagenz **99** sowie weiteren metallorganischen Reagenzien wie z.B. Organozinkreagenzien durchgeführt. Versuche mit der Diorganomagnesiumverbindung **95** folgten später, da dieses Reagenz anfangs bei Fällungsreaktionen mit 1.1 Äquivalenten Dioxan nicht erhalten werden konnte, da diese zusammen mit dem Halogenid ausfiel. Dieses Problem konnte im Laufe der Arbeit überwunden werden, indem das Grignardreagenz **99** mit nur 0.5 Äquivalenten Dioxan versetzt wurde (Schema 79).



**Schema 79** Darstellung von Diorganomagnesiumverbindungen des 2-Brombenzylbromids

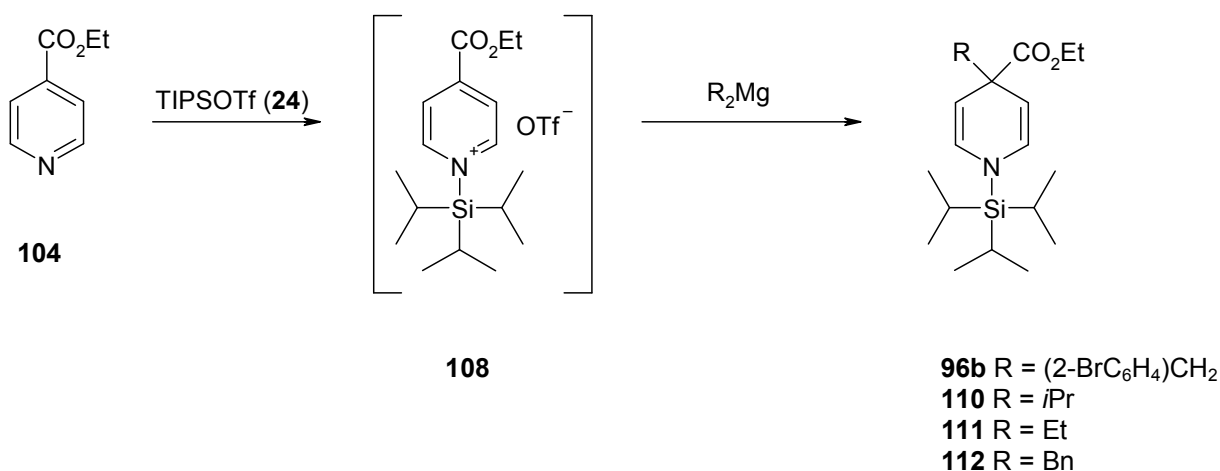
Das so erhaltene Reagenz wurde anschließend an *N*-Silylpyridiniumsalze addiert. So gelang es, die *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine **96a–d** zu synthetisieren. Eine Schwierigkeit bestand dabei darin, dass bei der Synthese des Grignardreagenzes

gebildeten Dimere sich wegen ihrer ähnlichen Polarität nur durch mehrmalige Säulenchromatographie von den *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen abtrennen ließen. Dabei ging jedoch ein nicht unerheblicher Teil an *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin verloren. Eine Verbesserung wurde erreicht, indem die erhaltenen *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine als Rohprodukte mit Acetylchlorid in die polareren und stabileren *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine **97a,b,d,e,f** überführt wurden. Die *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine **96e** und **96f** konnten nicht isoliert werden und wurden als Rohprodukte zur Acylierung eingesetzt. (Schema 80).



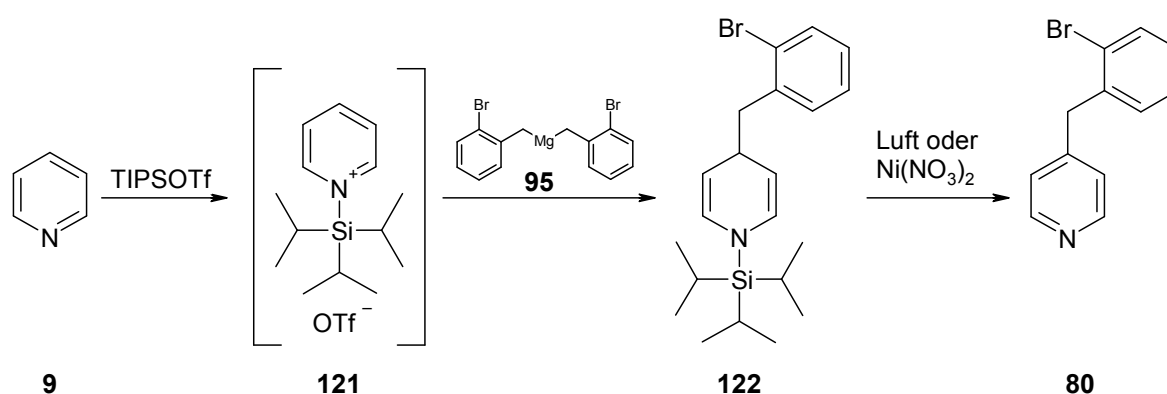
**Schema 80** Synthese von *N*-Silyl- und *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridinen mit 2-Brombenzylrest

Unter den so dargestellten 1,4-Dihydropyridinen befand sich auch das *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **97e**, welches zwei 2-Brombenzylreste in der 4-Position trägt. Um den sterischen Anspruch des Diorganomagnesiumreagenzes **95** im Vergleich mit einigen anderen Diorganomagnesiumverbindungen zu untersuchen, wurde die Isonicotinsäure **104** mit TIPSOTf (**25**) in das *N*-Silylpyridiniumsalz **108** überführt und mit verschiedenen Diorganomagnesiumverbindungen einschließlich **95** zu *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen umgesetzt. Dabei zeigte sich, dass die Ausbeuten von der Natur des eingesetzten Magnesiumreagenzes und vom sterischen Anspruch der Reaktionspartner abhingen. So wurde das sterisch relativ anspruchsvolle, aber elektronisch besonders günstige *i*Pr<sub>2</sub>Mg in einer Ausbeute von 81% addiert, während das Ethylderivat in 55% Ausbeute isoliert wurde. Das Benzylderivat dagegen wurde in einer weitaus geringeren Ausbeute von 35% addiert. Ist an dem Benzylderivat noch ein Bromatom in *ortho*-Position vorhanden, wie im Reagenz **95**, so wurde eine noch geringere Ausbeute von 31% erhalten (Schema 81).

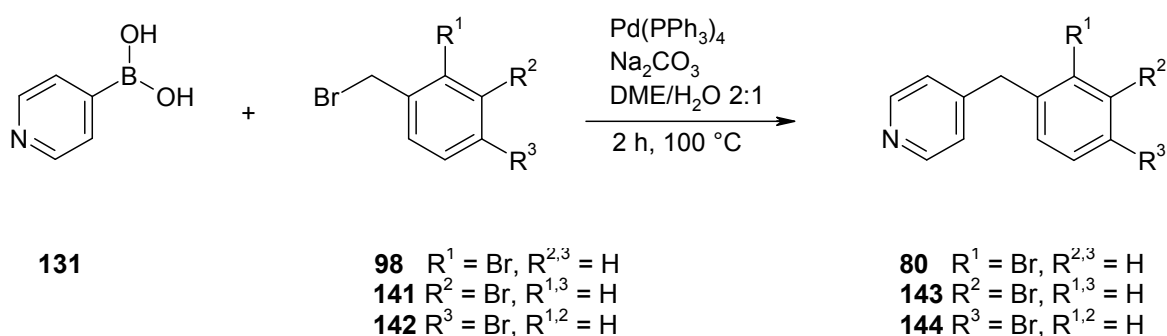


**Schema 81** Addition verschiedener Diorganomagnesiumverbindungen an *N*-Silylpyridiniumsalze der Isonicotinsäure (**104**)

Die erste Syntheseroute zu 4-(2-Brombenzyl)-substituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen über ein Diorganomagnesiumreagenz des 2-Brombenzylbromids war vergleichsweise aufwendig, da das Grignardreagenz hergestellt, titriert, mit Dioxan gefällt und die gebildete Diorganomagnesiumverbindung erneut titriert werden musste. Daher wurde nach einer anderen, einfacheren Methode, die Zugang zu 1,4-disubstituierten 1,4-Dihydropyridinderivaten mit einem 2-Brombenzylrest in 4-Position bietet, gesucht. Diese geht von 4-(2-Brombenzyl)pyridin (**80**) aus. Diese Verbindung wurde nach dem von Bräckow<sup>27</sup> entwickelten Verfahren in ein *N*-Silylpyridiniumsalz überführt und dann mit verschiedenen Diorganomagnesiumverbindungen umgesetzt. Zunächst musste jedoch 4-(2-Brombenzyl)pyridin (**80**) selbst synthetisiert werden. Da die wenigen bekannten Literaturverfahren<sup>58,59</sup> entweder nur Spuren lieferten oder in der Literatur erst gar keine Ausbeute angegeben war, wurde versucht, Pyridin (**9**) in ein *N*-Silylpyridiniumsalz **121** zu überführen und mit den von mir hergestellten Organomagnesiumverbindungen **95** des 2-Brombenzylbromids unter Bildung des *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins **122** abzufangen. Nach Oxidation mit Luftsauerstoff oder z.B. Nickelnitrat konnte so das gewünschte Pyridin **80** in einer Ausbeute von 33% erhalten werden. Die aufwendige Synthese der Diorganomagnesiumverbindung **95** blieb dadurch jedoch erhalten (Schema 82). Abhilfe wurde durch eine Suzuki-Miyaura-Reaktion geschaffen, bei der Pyridinboronsäure **131** mit 2-Brombenzylbromid (**98**) gekuppelt wurde, wobei **80** in einer Ausbeute von 39% erhalten wurde (Abbildung 83).



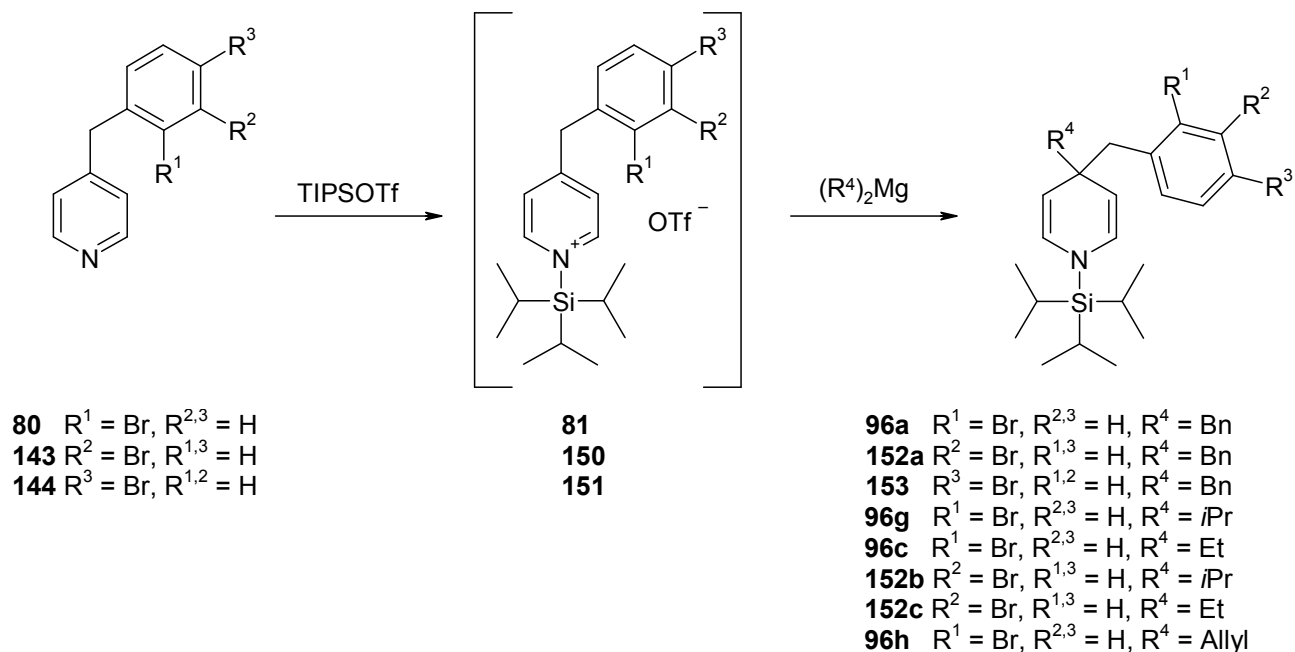
**Schema 82** Synthese von 4-(2-Brombenzyl)pyridin



**Schema 83** Synthese der Brombenzylpyridine durch Suzuki-Reaktion

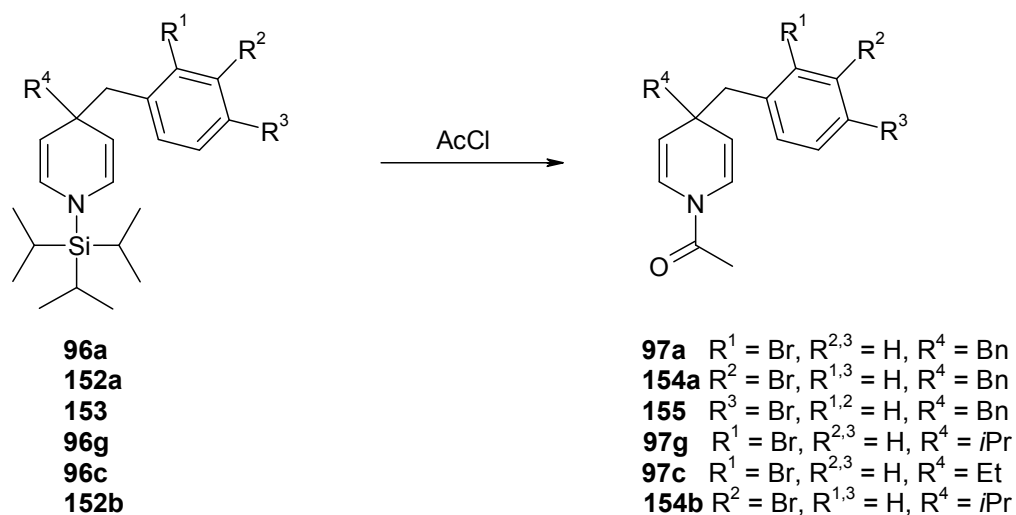
Mit der Suzuki-Reaktion ließen sich durch Einsatz der entsprechenden Benzylbromide auch die anderen meta- und para-Brombenzyl-substituierten Pyridine **143** und **144** darstellen. Die verwendete Suzuki-Reaktion zeichnete sich dadurch aus, dass sie ähnliche oder höhere Ausbeuten lieferte wie die literaturbekannten Synthesen, dabei aber nur eine Synthesestufe benötigte und zudem ohne den Einsatz eines aufwendig hergestellten Metallorganyls auskam.

Auf der Basis der zur Verfügung stehenden Brombenzylpyridine **80**, **143** und **144** konnten nach dem von Bräckow<sup>27</sup> entwickelten Verfahren durch Aktivierung mit TIPSOTf die *N*-Silylpyridiniumtriflate **81**, **150** und **151** erzeugt werden. Diese wurden mit Diorganomagnesiumverbindungen zu den *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen **96a,c,g,h** sowie **152a-c** und **153** umgesetzt, die alle einen *ortho*- *meta*- oder *para*-Brombenzylrest besitzen (Schema 84).



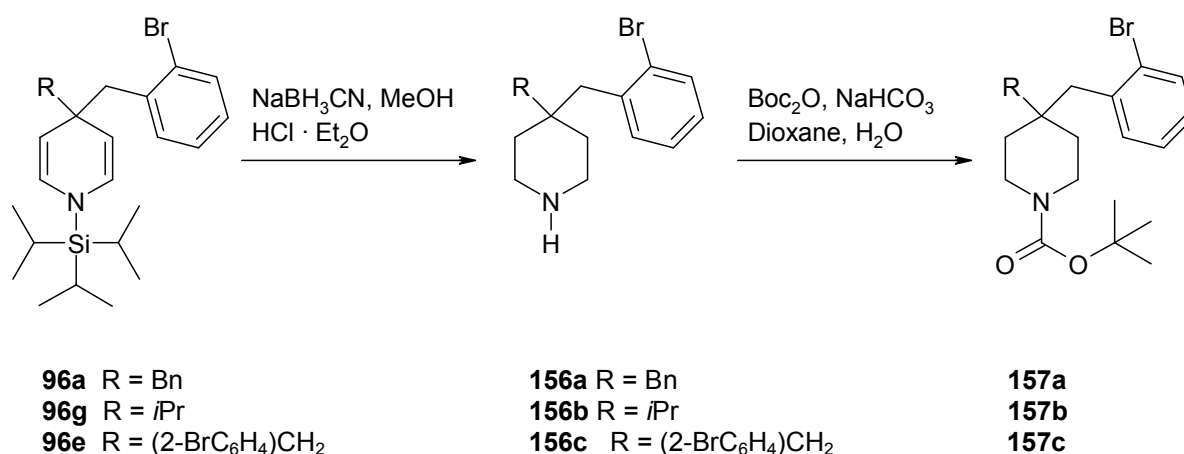
**Schema 84** Synthese von *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen auf der Basis der Brombenzylpyridine

Die *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine **96a,c,g**, **152a,b** und **153** konnten durch Reaktion mit Acetylchlorid in die entsprechenden *N*-Acetylderivate **97a,c,g**, **154a,b** und **155** überführt werden. Diese zeichnen sich durch größere Stabilität verglichen mit den *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen aus (Schema 85).



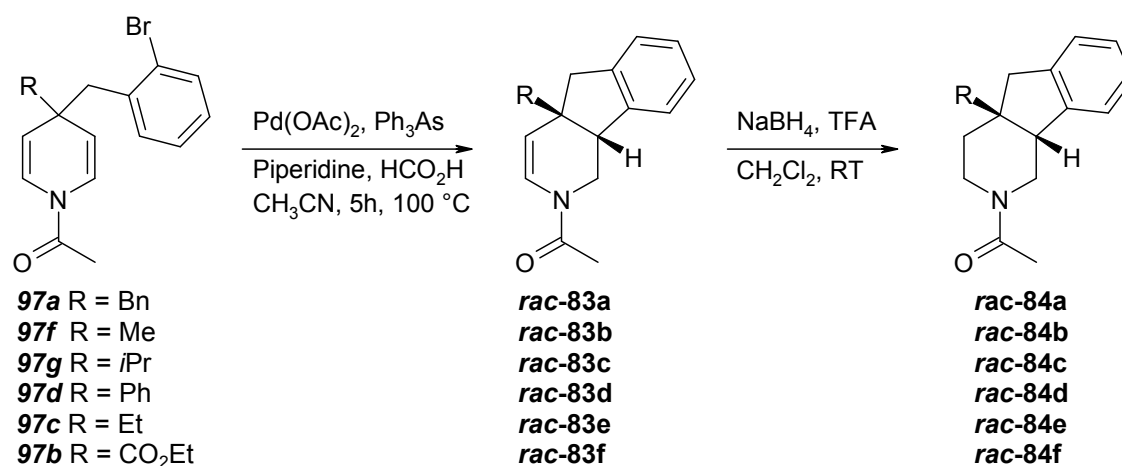
**Schema 85** Acylierung der *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine mit Brombenzylrest.

Durch Reduktion der in 4-Position einen 2-Brombenzylrest tragenden *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine zu den Aminen **156a-c** und anschließende Boc-Schützung wurden erstmals die 2-Brombenzyl-substituierten Piperidine **157a-c** mit einem *N*-Boc-Rest dargestellt (Schema 86).



**Schema 86** Synthese von 4,4-disubstituierten Piperidinderivaten mit 2-Brombenzylrest

Im Weiteren gelang es, eine reduktive Heck-Reaktion zu entwickeln, um *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine mit 2-Brombenzylrest in 9a-substituierte Tetrahydro-3-azafluorene **rac-83a-f** zu überführen. Durch Reduktion der Doppelbindung in den so erhaltenen Tetrahydro-3-azafluorenen ließen sich die 9a-substituierten Hexahydro-3-azafluorene **rac-84a-f** erhalten (Schema 87).

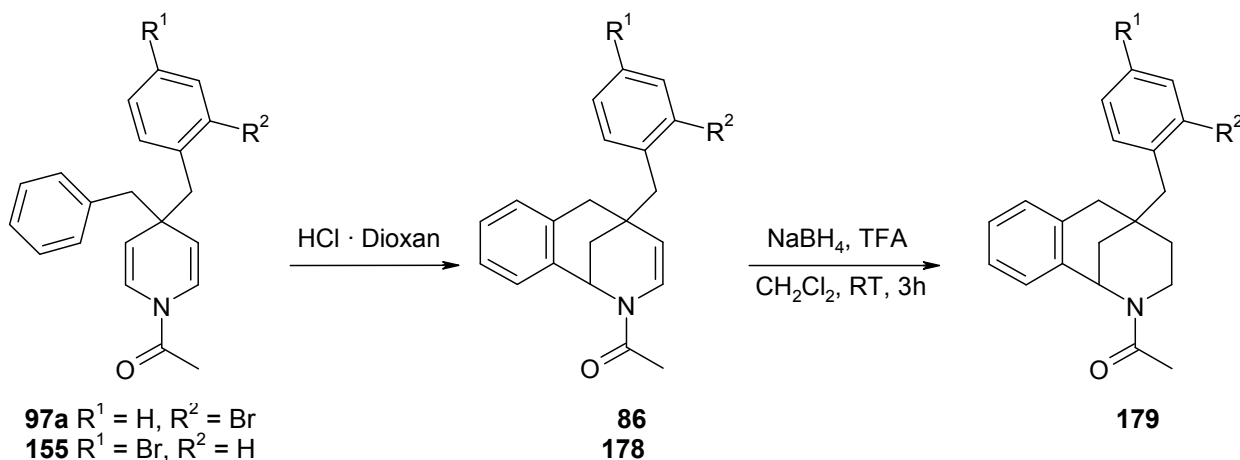


**Schema 87** Synthese 9a-substituierter Tetrahydro- und Hexahydro-3-azafluorene.

Des Weiteren konnten die *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine **97a** und **155** mit einem 2- bzw. 4-Brombenzylrest neben einem Benzylrest in 4-Position in die entsprechenden Benzomorphone **86** und **178** überführt werden. Dabei wird nur ein Ringschluss



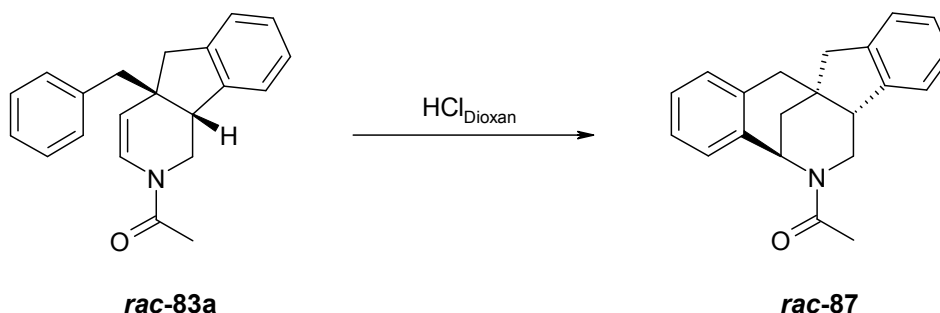
zwischen dem elektronenreicheren, nicht Brom-substituierten Benzylrest und dem Dihydropyridinring beobachtet (Schema 88).



**Schema 88** Synthese brombenzyl-substituierter Benzomorphane

Mit  $\text{NaBH}_4$  in Gegenwart von TFA ließ sich **86** in hoher Ausbeute zum Piperidinderivat **179** reduzieren.

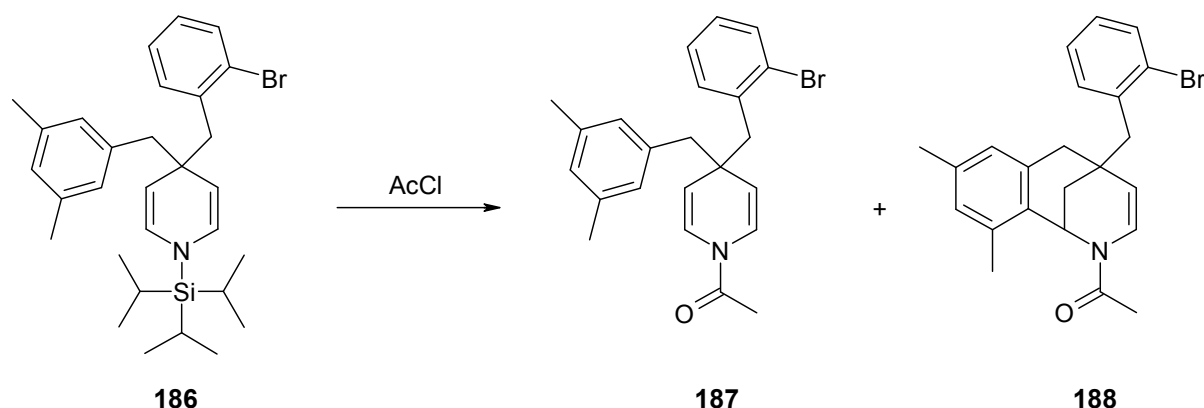
Im Weiteren gelang es, das Heck-Produkt **rac-83a** durch Behandlung mit HCl in Dioxan in den Pentacyclus **rac-87** zu überführen. Die Struktur der Verbindung konnte durch Röntgenstrukturanalyse bewiesen werden (Schema 90).



**Schema 89** Synthese eines Pentacyclus

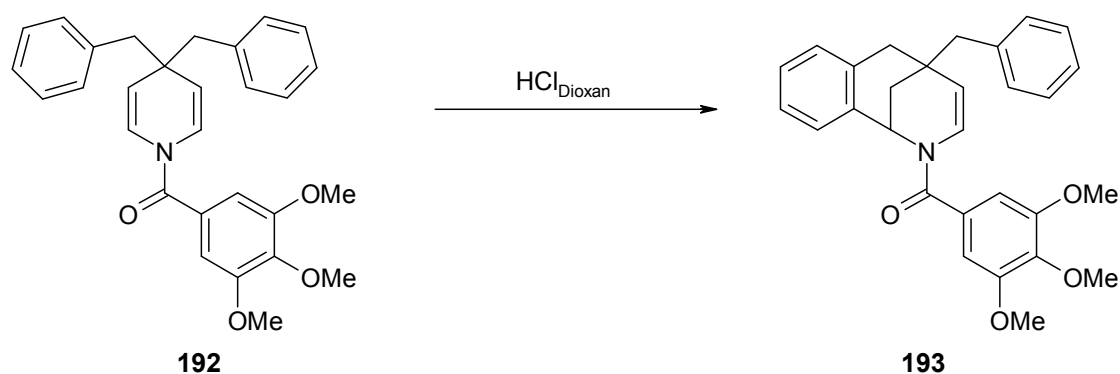
Um die Verbindung **187** als Edukt für vergleichbare Cyclisierungen zu erhalten, wurde das *N*-Silyl-1,4-dihydropyridin **186** wie in früheren Experimenten als Rohprodukt durch Behandeln mit Acetylchlorid in das *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin **187** überführt, da es durch Säulenchromatographie nicht vom Homokupplungsprodukt des Grignards abgetrennt werden konnte. Dabei wurden jedoch zwei Produkte gebildet, zum einen eine geringe Menge des gewünschten *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridins **187**, zum anderen das Benzomorphanderivat **188**. Die im Acetylchlorid enthaltenen Spuren von HCl waren offensichtlich bereits ausreichend, um eine Zyklisierung zum Benzomorphanderivat **188** zu bewirken

(Schema 90). Weitere Experimente zur Synthese von **186** wurden nicht mehr durchgeführt.



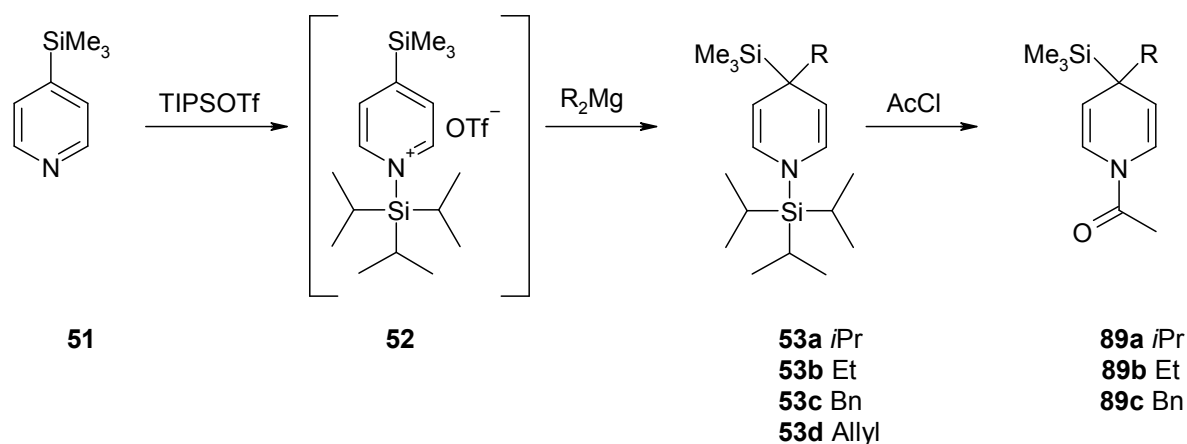
**Schema 90** Darstellung **195** und **196**

Nach dem Vorbild einer von Klumpp et al.<sup>97</sup> veröffentlichten Aza-Nazarov-Reaktion sollte versucht werden, inwieweit bei **192** ein Ringschluss zwischen der 2-Position des Dihydropyridinringes und dem *N*-Acylrest in **192** unter dem Einfluß starker Säuren möglich ist. Beim Behandeln von **192** mit Trifluormethansulfonsäure war jedoch nur die Bildung des Benzomorphans **193** zu beobachten. Mit dem im Arbeitskreis entwickelten Verfahren, welches HCl in Dioxan verwendet, konnte eine wesentlich bessere Ausbeute an **193** erzielt werden (Schema 91).



**Schema 91** Synthese eines Benzomorphanderivates **205**

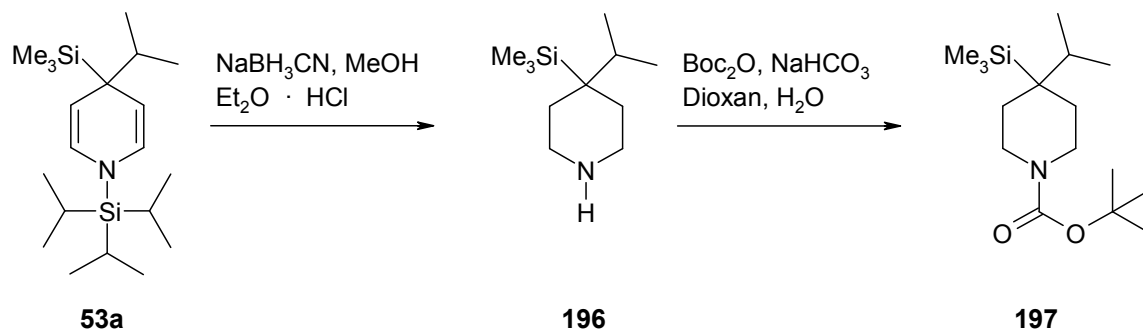
Im Rahmen des eingangs beschriebenen Ziels, neue Reaktionen zur Derivatisierung 4,4-disubstituierter *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine zu finden, sollte überprüft werden, ob *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine und *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridine mit einem Trimethylsilylrest in 4-Position evtl. Ausgangspunkte für neue Synthesen sein könnten. Durch strikten Sauerstoffausschluß und eine Erhöhung der Ansatzkonzentration und Reaktionszeit gelang es, die Ausbeute an **53a** als Modellverbindung von 34%<sup>33</sup> auf 83% zu steigern (Schema 92).



**Schema 92** Synthese von *N*-Silyl- und *N*-acetyl-1,4-dihydropyridinen mit einem 4-Trimethylsilylrest

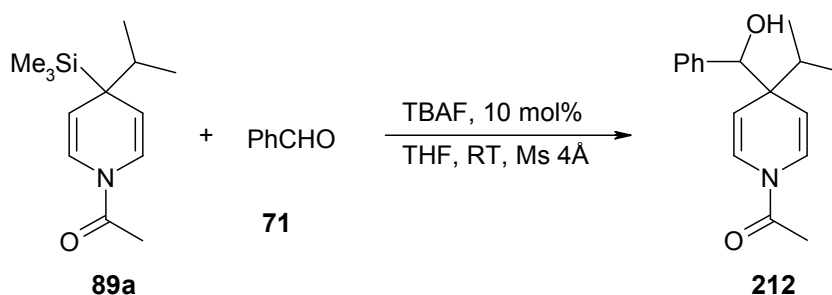
Auf der Basis dieser Optimierung der Synthese des Trimethylsilylderivates **53a** gelang es, eine Reihe weiterer *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine **53b-c** mit einem 4-Trimethylsilylrest zu synthetisieren. Durch Behandeln mit Acetylchlorid konnten die *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine mit 4-Trimethylsilylrest erfolgreich in die *N*-Acetylderivate **89a-c** überführt werden.

Beispielhaft wurde Modellverbindung **53a** durch Reduktion mit NaBH<sub>3</sub>CN und anschließende Alkoxy-carbonylierung der Aminoverbindung **196** in das Piperidinderivat **197** mit einem 4-Trimethylsilylrest in 4-Position des Piperidinrings überführt (Schema 93).



**Schema 93** Synthese eines *N*-Boc-Piperidins mit einem 4-Trimethylsilylrest.

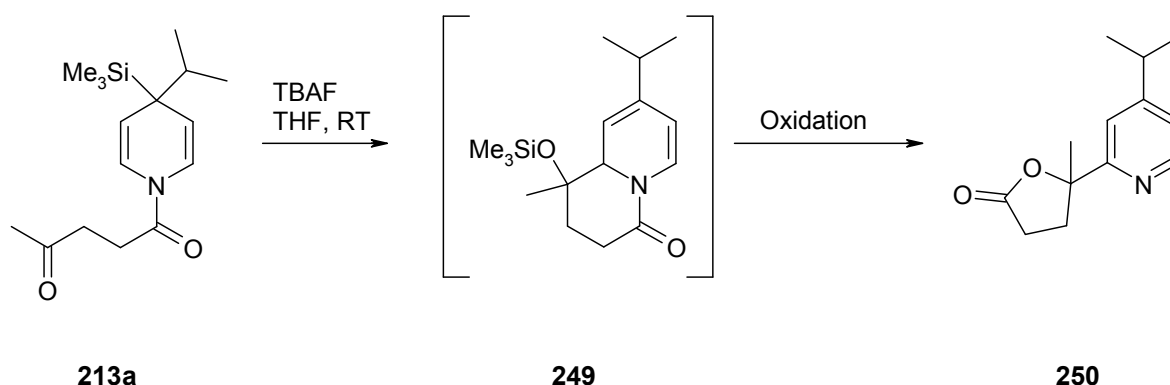
Am Beispiel von **89a** wurde untersucht, ob die enthaltene Allylsilan-Partialstruktur zur Reaktion mit Elektrophilen eingesetzt werden kann. Mit einer Variante der Sakurai-Reaktion, welche Fluoridionen-katalysiert ist, gelang es, Benzaldehyd an die 4-Position der Modellverbindung **89a** zu addieren, so dass **212** erhalten wurde (Schema 94).



**Schema 94** Addition von Benzaldehyd an **89a**

Um eine Addition über die 2-Position des Dihydropyridinringes zu erzwingen, wurden weitere Versuche mit dem *N*-Acyl-dihydropyridin **213a** durchgeführt. Dieses war eigens für den Zweck entwickelt worden, die angestrebte Reaktion – einen intramolekularen Verlauf vorausgesetzt, mit der gewünschten Regioselektivität einzugehen.

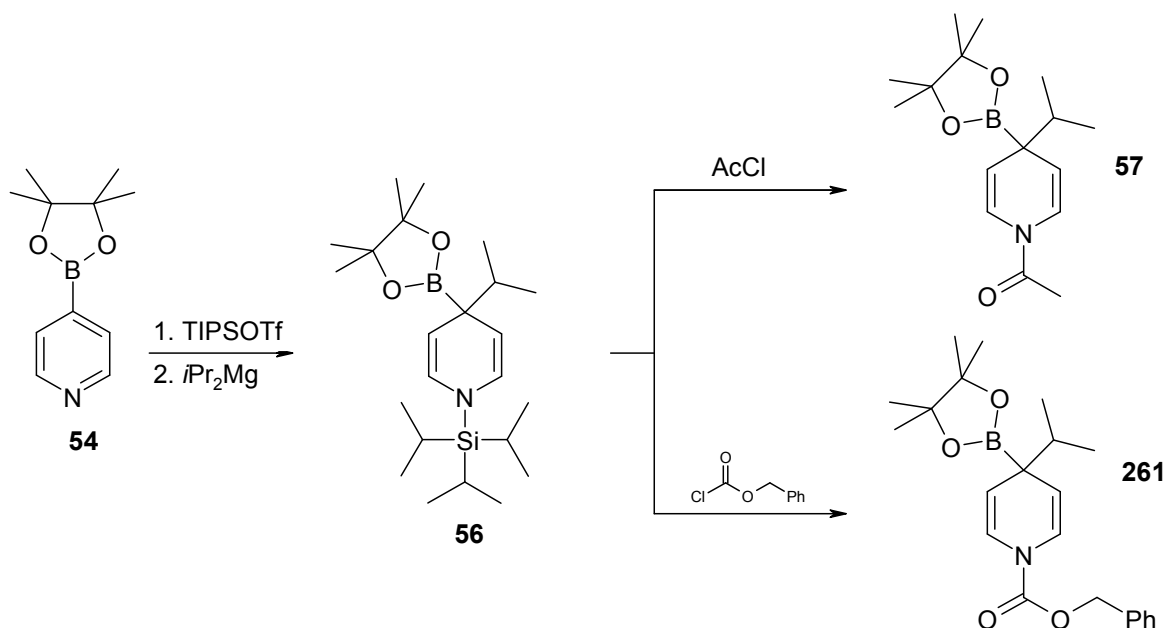
Es wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet, um einen entsprechenden Ringschluss zu einem 1,2-Dihydropyridin herbeizuführen. Allerdings konnte nur in einem Fall eine geringe Menge des Produktes **250** isoliert werden. Dies zeigt, dass offenbar eine Addition an die 2-Position stattgefunden hatte. Danach ist es also prinzipiell möglich, Elektrophile wie Aldehyde und Ketone an die 2-Position von 4-trimethylsilylsubstituierte Dihydropyridine zu addieren (Schema 95).



**Schema 95** In Gegenwart von Fluoridionen konnte ein neues Produkt **250** gefunden werden

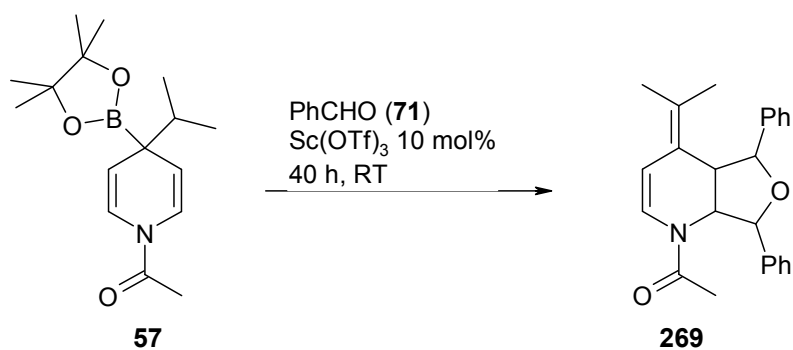
Eine weitere Variante wäre die Verwendung von *N*-Silyl- oder *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridinen mit einem Pinakolboronsäureesterrest in 4-Position. Die Synthese eines Vertreters dieser Verbindungsklasse, des *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridins **54** mit einem 4-Pinakolboronsäureesterrest und einem Isopropylrest ist bereits Sperger<sup>33</sup> gelungen. Durch Veränderung der Reaktionsbedingungen gelang es mir, die

Ausbeute an **57** von 33% auf 66% zu steigern. Darüber hinaus konnte ich erstmals auch das empfindliche *N*-Silylderivat **56** und das Carbamat **261** erhalten (Schema 96).



**Schema 96** Synthese von *N*-Silyl-, *N*-Acetyl- und *N*-Benzyloxycarbonyl-1,4-dihydropyridinen mit Isopropyl- und Boronsäurepinakolesterrest in 4-Position.

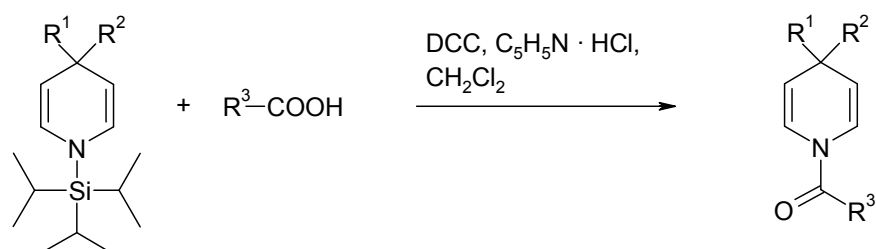
Versuche, die 1,4-Dihydropyridine **56**, **57**, und **261** mit dem Boronsäurepinakolesterrest und einem Isopropylrest an Aldehyde, unter Bildung von 1,2-Dihydropyridinen zu addieren, schlugen jedoch fehl. Nur wenn **57** zusammen mit Benzaldehyd als Reagens und Lösungsmittel umgesetzt wurde, konnte eine geringe Menge der Verbindung **269** erhalten werden (Schema 97). Die Bildung von **269** deutet daraufhin, dass sich **57** mit Benzaldehyd (**71**) primär in der gewünschten Weise umgesetzt hat.



**Schema 97** Synthese eines neuen Produktes in Gegenwart von Benzaldehyd als Lösungsmittel.

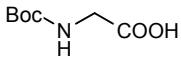
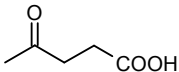
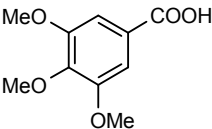
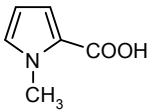
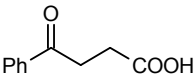
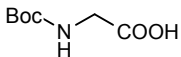
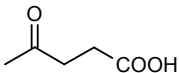
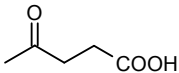
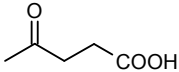
Es wurde ein Verfahren entwickelt, mit dessen Hilfe die gegen Säuren und Oxidation empfindlichen *N*-Silyl-1,4-dihydropyridine mit ebenfalls empfindlichen Carbonsäuren wie beispielsweise Lävulinsäure, Ameisensäure und Boc-Glycin gekuppelt werden konnten. Mit diesem Verfahren, welches DCC und Pyridiniumchlorid als weitere Reagentien einsetzt, gelang die Synthese des Lävulinamids **213a** in guter Ausbeute. Darüber hinaus konnte damit eine ganze Reihe von Amiden **192**, **213a-i**, **231**, **236a-e**, **237a-c**, **240a,b**, und **241** aus *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen und empfindlichen Carbonsäuren hergestellt werden (Tabelle 22).

**Tab. 22** Synthese verschiedener Amide aus *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen



Nummer	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> -COOH	
<b>53a</b>	TMS	<i>i</i> Pr	<b>221</b>	<b>213a</b>
<b>53a</b>	TMS	<i>i</i> Pr	<b>224</b>	<b>213b</b>
<b>53a</b>	TMS	<i>i</i> Pr	<b>225</b>	<b>213c</b>
<b>53a</b>	TMS	<i>i</i> Pr	<b>226</b>	<b>213d</b>
<b>53a</b>	TMS	<i>i</i> Pr	<b>227</b>	<b>213e</b>
<b>53a</b>	TMS	<i>i</i> Pr	<b>228</b>	<b>213f</b>
<b>53a</b>	TMS	<i>i</i> Pr	<b>218</b>	<b>213g</b>
<b>53a</b>	TMS	<i>i</i> Pr	<b>229</b>	<b>213h</b>
<b>53a</b>	TMS	<i>i</i> Pr	<b>230</b>	<b>213i</b>
<b>53c</b>	TMS	Bn	<b>230</b>	<b>231</b>

Tab. 22 Fortsetzung

<b>232</b>	Bn	Bn	<b>224</b>		<b>236a</b>
<b>232</b>	Bn	Bn	<b>218</b>	HCOOH	<b>236b</b>
<b>232</b>	Bn	Bn	<b>221</b>		<b>236c</b>
<b>232</b>	Bn	Bn	<b>234</b>		<b>192</b>
<b>232</b>	Bn	Bn	<b>235</b>		<b>236d</b>
<b>232</b>	Bn	Bn	<b>226</b>		<b>236e</b>
<b>233</b>	Bn	<i>i</i> Pr	<b>224</b>		<b>237a</b>
<b>233</b>	Bn	<i>i</i> Pr	<b>218</b>	HCOOH	<b>237b</b>
<b>233</b>	Bn	<i>i</i> Pr	<b>221</b>		<b>237c</b>
<b>238</b>	Ph	<i>i</i> Pr	<b>218</b>	HCOOH	<b>240a</b>
<b>238</b>	Ph	<i>i</i> Pr	<b>221</b>		<b>240b</b>
<b>239</b>	Et	Et	<b>221</b>		<b>241</b>





## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Angaben zum Experimentellen Teil

**Reaktionsbedingungen:** Alle Reaktionen wurden in einer Argonatmosphäre in ausgeheizten Schlenkapparaturen durchgeführt. Flüssige Reagentien und Lösungsmittel wurden mit Kunstspritzen oder Microliterspritzen der Firma Hamilton gehandhabt.

**Reagenzien und Lösungsmittel:** Es wurden Chemikalien handelsüblicher Qualität der Firmen Acros, Sigma-Aldrich, Fluka, Merck (VWR) und ABCR verwendet. Alle Reaktionen wurden in absolutierten Lösungsmitteln durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden vor ihrer Verwendung frisch vom Trockenmittel abdestilliert. THF, Et<sub>2</sub>O, und 1,4-Dioxan wurden unter N<sub>2</sub> von Natriumdraht und Benzophenon abdestilliert, DME von Natriumdraht alleine. MeOH und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde von CaH<sub>2</sub> abdestilliert. Wasser wurde durch Einleiten von Argon für mindesten 15 Minuten mit Argon gesättigt. Pyridin wurde unter Stickstoff von KOH abdestilliert und über Molsieb unter Argon aufbewahrt.<sup>31</sup>

**Mikrowellenapparatur:** Mikrowellen Experimente wurden in einem Biotage Initiator EXP EU Microwave Synthesizer der Firma Biotage in passenden Mikrowellen-Gefäßen durchgeführt.

**Säulenchromatographie (SC):** Für die Flash-Chromatographie wurde entweder Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm) der Firma Merck oder Aluminiumoxid neutral, Brockmann Aktivität I der Firma Acros Organics verwendet. Letzteres wurde durch den Zusatz von 6% Wasser auf die Brockmann Aktivität III eingestellt und verwendet. Alle Lösungsmittel für die SC wurden vor ihrer Verwendung destilliert.

**Dünnschichtchromatographie (DC):** Es wurden DC-Fertigplatten mit Kieselgel 60 F<sub>254</sub> und Aluminiumoxid Fertigplatten 60 F<sub>254</sub> der Firma Merck verwendet. Die Detektion erfolgte durch UV-Löschung (254 nm) und durch Anfärben mit folgende Reagenzien: Cer-(IV)-ammoniummolybdat-Tauchreagenz (5% (NH<sub>4</sub>)<sub>x</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub> und 0.2% Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, gelöst in 5%iger wässriger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und anschließend Erhitzen.

Dragendorff-Tauchreagenz (basisches Bismut(III)-nitrat (0.85 g), in Wasser (40 mL) und Eisessig (10 mL) und KI (8.0 g) in Wasser (20 mL).<sup>128</sup>

**Schmelzpunkte:** Wurden mit einem Gerät der Firma Büchi Typ 510 gemessen und sind nicht korrigiert.

**IR-Spektren:** Wurden auf einem FT-Infrarot Spektrometer Typ Paragon 1000 der Firma Perkin Elmer gemessen.

**<sup>1</sup>H NMR Spektren:** Wurden auf den FT-NMR-Spektrometern Jeol JNMR-ECP 400 (400 MHz) und Jeol JNMR-ECP 500 (500 MHz) beide Firma Jeol aufgenommen. Die Spektren wurden bei der gegebenen Temperatur mit Tetramethylsilan als internen Standard gemessen. Bei Spektren ohne TMS wurde auf das Restprotonensignal des Lösungsmittels geeicht. Die Auswertung der Spektren wurde mit der Software MestReNova 5.1.1 der Firma Mestrelab Research durchgeführt.

**<sup>13</sup>C NMR Spektren:** Wurden ebenfalls auf den FT-NMR-Spektrometern Jeol JNMR-ECP 400 (400 MHz) und Jeol JNMR-ECP 500 (500 MHz) beide Firma Jeol aufgenommen. Auch <sup>13</sup>C NMR Spektren wurden bei der angegebenen Temperatur mit Tetramethylsilan als internem Standard und 1H-Breitband-entkoppelt gemessen. Bei Spektren ohne TMS wurde auf das Restprotonensignal des Lösungsmittels geeicht. Die Auswertung der Spektren wurde ebenfalls mit der Software MestReNova 5.1.1 der Firma Mestrelab Research durchgeführt.

**Massenspektren:** Mass Spectrometer 59827A mit Partikel Beam LC/MS Interface 59980B (CI und EI, Firma Hewlett Packard), Ionenquellentemperatur: 250 °C, 70 eV. JMS-GCmate II (EI, Fa. Jeol). The Mstation JMS-700 (FAB, Matrix: 3-NBA, Ionisierungsgas: Xenon, Fa. Jeol). API2000 (ESI, Fa. Applied Biosystem). Thermo Finnigan LTQ FT (ESI, Fa. Thermo Finnigan).

**Elementaranalyse:** Wurden auf den Geräten Elementar vario EL und Elementar vario micro cube, beide Firma Elementar, vermessen.

**Röntgenstrukturanalyse:** Nonius KappaCCD mit Drehanodengenerator FR591.

### 5.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von 4-(Brombenzyl)pyridinen durch Suzuki-Kupplung (AAV 1)

Eine Lösung des gewünschten Brombenzylbromids in DME wurde während einer Zeitspanne von 1.0 h zu einer Lösung von Pyridin-4-ylboronsäure **131**, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, gelöst in Wasser und DME bei 100 °C zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von einer weiteren halben Stunde wurde auf H<sub>2</sub>O oder gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. geschüttet und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch SC gereinigt.

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Diorganomagnesiumverbindungen (AAV 2)

Grignardverbindungen des Allyl-, Benzyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Phenyl- und Mesitylmagnesiumchlorids oder Bromids wurden gekauft oder nach den einschlägigen Literaturmethoden synthetisiert.<sup>96,129</sup> Die Konzentration der gekauften oder synthetisierten Grignardverbindungen wurde auf 1 M eingestellt. Diese Lösungen wurden dann tropfenweise mit 1.1 Äquivalenten 1,4-Dioxan versetzt. Der dabei gebildete Niederschlag wurde über Nacht gerührt und dann mit einer Schlenkfritte von der Lösung der Diorganomagnesiumverbindungen abfiltriert. Die Diorganomagnesiumverbindungen wurden nach der Methode von Chong titriert.<sup>49</sup>

#### Allgemeine Vorschrift für die Synthese von 4,4-disubstituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen (AAV 3)

Die entsprechenden 4-substituierten Pyridine wurden in einem Schlenk-Rohr unter Argon in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit TIPSOTf (**25**) versetzt. Nach 15 Minuten Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung auf -78 °C gekühlt und mit dem entsprechenden Metallorganyl versetzt. Nach der angegebenen Zeit und Temperatur wurde kalt auf Phosphatpuffer pH 7 gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde entweder über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Brockmann III) gereinigt und gegebenenfalls aus Methanol umkristallisiert.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von 4,4-disubstituierten *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridinen (AAV 4)**

Eine Lösung eines 4,4-disubstituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridins in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde mit der gegebenen Menge Acetylchlorid versetzt und die angegebene Zeit bei RT gerührt. Die Reaktion wurde Phosphatpuffer pH 7 abgebrochen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Rohprodukte wurden durch SC gereinigt.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur direkten Synthese von 4,4-disubstituierten *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridinen (AAV 5)**

Die entsprechenden 4-substituierten Pyridine wurden in einem Schlenk-Rohr unter Argon in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit TIPSOTf (**25**) versetzt. Nach 15 Minuten Rühren bei RT wurde die Reaktionsmischung auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und mit dem entsprechenden Metallorganyl versetzt. Nach der angegebenen Zeit wurde kalt auf Phosphatpuffer pH 7 gegossen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde wieder in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mit der gegebenen Menge Acetylchlorid versetzt und bei RT gerührt. Nach der angegebenen Zeit wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch SC gereinigt.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von *N*-acylierten-9a-substituierten Tetrahydro-3-azafluorenen (AAV 6)**

In einem Schlenkrohr wurde  $\text{CH}_3\text{CN}$ , Piperidin und Ameisensäure (**218**) vorgelegt. In zwei "freeze-pump-thaw"-Cyclen wurde der Luftsauerstoff entfernt. In einem separaten Mikrowellenvial wurde ein Brombenzyl-substituiertes *N*-Acetyl-1,4-dihydropyridin,  $\text{Ph}_3\text{As}$  and  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (**162**) eingewogen, und eine Argonatmosphäre hergestellt. Die entgaste  $\text{CH}_3\text{CN}$ -Lsg. wurde zugesetzt, das Röhrchen wurde verschlossen, und in einem Mikrowellenreaktor für die angegebene Zeit und Temperatur erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung auf  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. gegossen und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch SC gereinigt.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von *N*-acylierten-9a-substituierten Hexahydro-3-azafluorene (AAV 7)**

Eine Lösung des jeweiligen Heck-Produktes in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde zu einer unmittelbar frisch zubereiteten Lösung von  $\text{NaBH}_4$  in Trifluoressigsäure getropft. Der Reaktionsansatz wurde 3 h bei RT gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung vorsichtig auf NaOH-Lsg. gegossen und der pH-Wert eventuell durch Zugabe von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  auf pH = 12 eingestellt. Darauf wurde sofort mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  Phasen wurden vereinigt und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt durch SC gereinigt.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von 5-substituierten *N*-Acyl-substituierten 7,8-Benzomorphanderivaten (AAV 8)**

Das entsprechende 4,4-disubstituierte *N*-Acyl-1,4-dihydropyridin wurde in der angegebenen Menge an HCl in Dioxan (4 M) gelöst und die angegebene Zeit bei der gegebenen Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Phosphatpuffer pH 7 abgebrochen und die Mischung wurde mehrmals mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte durch SC.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von 4,4-disubstituierten *N*-Boc-geschützten 4-(Brombenzyl)piperidinen (AAV 9)**

Eine Lösung des Dihydropyridins in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde zu einer Lösung von  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  in MeOH gegeben. Eine Lösung von HCl in  $\text{Et}_2\text{O}$  (1 M) wurde zugegeben. Nach 1 h wurde auf KOH gegossen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Nach Entfernen des Lsm. im Vakuum wurde der Rückstand in einer 1:1 Mischung aus wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und Dioxan gelöst, mit Di-*tert*-butyldicarbonat versetzt und 18 h bei RT gerührt. Etwas  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. wurde zugesetzt und die Mischung wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die organischen Phasen wurden vereinigt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde durch SC gereinigt.

**Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese von Carbonsäureamiden direkt aus den 4,4-disubstituierten *N*-Silyl-1,4-dihydropyridinen (AAV 10)**

In einem Schlenk-Rohr oder Mikrowellenvial werden 2.6 Äquivalente der Carbonsäure, sofern diese ein Feststoff ist, 2.2 Äquivalente Pyridiniumchlorid (**222**), 2.2 Äquivalente DCC (**217**) und 1.0 Äquivalente des *N*-Silyldihydropyridins vorgelegt. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde sofort zugesetzt. In dem Fall, dass die Carbonsäure eine Flüssigkeit ist, wurde diese zu einer Suspension der zuvor genannten Reagentien zugetropft. Darauf wurde die Reaktionsmischung die angegebene Zeit bei der gegebenen Temperatur gerührt. Im Falle schlecht löslicher oder leicht zersetzlicher Carbonsäuren wurde die Reaktion in einem Mikrowellenvial angesetzt und mit einer Labor-Mikrowelle erhitzt oder in einem Schlenkrohr durchgeführt und auf einem Eisbad gekühlt. Der Reaktionsfortschritt wurde durch DC kontrolliert. Nach vollständiger Umsetzung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ein Aliquot des Rohproduktes wurde zur NMR-Messung in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen. NMR-Probe und Rohprodukt wurden vereinigt, auf Kieselgel aufgezogen und durch SC gereinigt.

**Nach Literatur dargestellte Edukte:**

4-Trimethylsilyl-pyridin (**51**),<sup>25</sup>

4,4-Dibenzyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (**232**),<sup>27</sup>

4-Benzyl-4-isopropyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (**233**),<sup>27</sup>

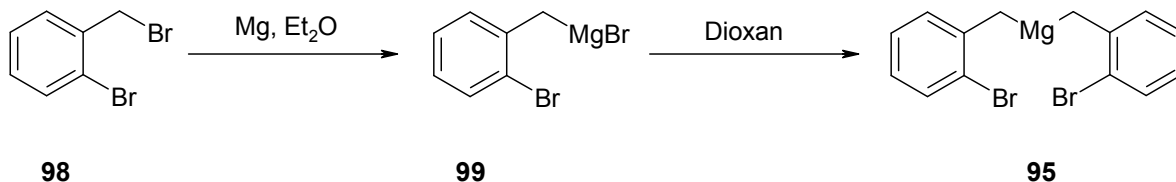
4-Isopropyl-4-phenyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (**238**),<sup>27</sup>

4,4-Diethyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (**239**),<sup>35</sup>

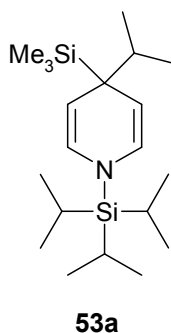
wurden analog den angegebenen Literaturvorschriften synthetisiert.

### 5.1.2 Experimentelle Angaben zu den chemischen Untersuchungen

#### Bis(2-brombenzyl)magnesium (**95**)



Eine Lösung von 2-Brombenzylbromid (**98**) (3.57 g, 12.1 mmol) in Et<sub>2</sub>O (5.0 mL) wurde zu etwa einem Drittel zu einer Suspension von Magnesiumspänen (300 mg, 12.3 mmol) in Et<sub>2</sub>O (19 mL) gegeben. Nach Starten der Grignardreaktion durch vorsichtiges Erhitzen mit dem Heißluftgebläse wurde der Rest der 2-Brombenzylbromid Lösung so zugesetzt, das die Reaktionsmischung möglichst am Sieden bleibt. Nach vollendeter Zugabe des 2-Brombenzylbromids (**98**) wurde noch 2 h bei RT Rühren gelassen. Ein Aliquot der Grignardlösung (**99**) wurde nach der Methode von Love und Jones titriert.<sup>48</sup> Das Titrationsergebnis bestimmt die Menge an Dioxan, welche zur Fällung benötigt wird. Demnach wurde die Grignardlösung mit einer Menge an Dioxan versetzt, die dem halben molaren Anteil der Grignardverbindung entspricht. Die erhaltene Suspension wurde 1.5 h gerührt. Danach wurde mit Hilfe einer Schlenkfritte der Niederschlag abgetrennt. Ein Aliquot der erhaltenen Bis(2-brombenzyl)magnesium-Lösung (**95**) wurde nach der Methode von Chong titriert.<sup>49</sup> Das Reagenz wurde unmittelbar danach verwendet.

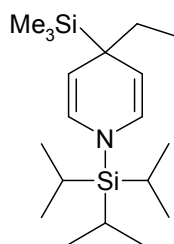
**4-Isopropyl-1-triisopropylsilyl-4-trimethylsilyl-1,4-dihydropyridin<sup>33</sup> (53a)**

Nach **AAV 3** wurde **51** (200 mg, 1.32 mmol), TIPSOTf (**25**) (405 mg, 1.32 mmol, 0.36 mL), in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.3 mL) und Diisopropylmagnesium (5.3 mL, 0.5 M in THF) 18 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde auf PP (20 mL) gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) und Et<sub>2</sub>O, (50 mL) extrahiert. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 566 mg gelber Feststoff erhalten. Dieser wurde durch SC (Ø = 2.8 cm, l = 18 cm, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Pentan) gereinigt.

**53a:** Farbloser Feststoff, 387 mg, (83%). Smp.: 44 °C. DC:  $R_f$  = 0.89 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Pentan). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2952, 2864, 1666, 1594, 1461, 1278, 1244, 1087, 988, 835, 511 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 500 MHz, 23.7 °C, TMS):  $\delta$  = 0.05 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.95 (d,  $J$  = 7.1 Hz 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.07 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 18 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.19 (sept, 3 H,  $J$  = 7.1 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.44 (sept,  $J$  = 7.1 Hz, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.99 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H, NCH=CH), 5.84 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H, NCH=CH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 125 MHz, 26.0 °C, TMS):  $\delta$  = 3.0 (q, 3 C, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 11.8 (d, 3 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.1 (q, 6 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.7 (q, 2 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 33.9 (s, 1 C, C(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 5.3 (d, 1 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 102.9 (d, 2 C, NCH=CH), 129.3 (d, 2 C, NCH=CH) ppm. M (C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>NSi<sub>2</sub>) = 351.72. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 353 (24), 352 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 336 (36), 308 (7). HRMS (EI 70 eV): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>NSi<sub>2</sub>, 351.27776; gef. 351.27370. C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>NSi<sub>2</sub> (351.72): ber. C 68.30, H 11.75, N 3.98; gef. C 68.15, H 11.92, N 4.05.

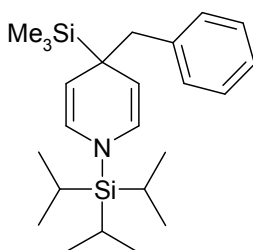
Die analytischen Daten (<sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR) wurden in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gemessen, die Verbindung wurde als Feststoff erhalten.



**4-Ethyl-1-triisopropylsilyl-4-trimethylsilyl-1,4-dihydropyridin (53b)****53b**

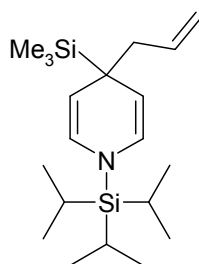
Nach **AAV 3** wurden Pyridinderivat **51** (400 mg, 2.64 mmol), TIPSOTf (**25**) (809 mg, 2.64 mmol, 0.710 mL), in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10.6 mL) und Diethylmagnesium (10.6 mL, 0.5 M in THF) 16 h bei -78 °C gerührt. Nach 18 h Rühren wurde auf PP (40 mL) gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 100 mL) extrahiert. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde durch SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Pentan) gereinigt.

**53b**: 680 mg, (76%). Farbloser Feststoff, Smp.: 41 °C. DC:  $R_f$  = 0.82 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Pentan). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3433, 2953, 2866, 2363, 1667, 1593, 1463, 1275, 1108, 919, 723 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 400 MHz, 17.1 °C, TMS):  $\delta$  = -0.01 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.03 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.07 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 18 H, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.17 (q, 2 H,  $J$  = 7.6 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.18 (sept, 3 H,  $J$  = 7.0 Hz, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.87 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2 H, NCH=CH), 5.86 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2 H, NCH=CH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 100 MHz, 18.9 °C, TMS):  $\delta$  = -5.05 (q, 3 C, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 10.5 (q, 1 C, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 11.8 (d, 3 C, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.1 (q, 6 C, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 29.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.9 (s, 1 C, C(Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 103.6 (d, 2 C, NCH=CH), 129.5 (d, 2 C, NCH=CH) ppm. M (C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>NSi<sub>2</sub>) = 337.70. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 338 (90, [M+H]<sup>+</sup>), 322 (36), 264 (100), 115 (15). HRMS (EI, 70 eV): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>NSi<sub>2</sub>, 337.26211; gef. 337.26170. C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>NSi<sub>2</sub> (337.70): ber. C 67.58, H 11.64, N 4.15; gef. C 67.54, H 10.71, N 4.25.

**4-Benzyl-1-triisopropylsilyl-4-trimethylsilyl-1,4-dihydropyridin (53c)****53c**

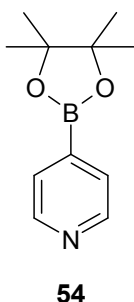
Nach **AAV 3** aus **51** (200 mg, 1.32 mmol), TIPSOTf (**25**) (404 mg, 1.32 mmol) und Dibenzylmagnesium (2,64 mmol, 5.28 mL in THF) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,3 mL) 18 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde auf PP (25 mL) gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) und Et<sub>2</sub>O, (50 mL) extrahiert. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Pentan), und umkristallisieren aus Holzgeist (30 mL) gereinigt.

**53c**: 285 mg, (54%). Farbloser Feststoff. DC:  $R_f$  = 0.7 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Pentan). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3203, 3029, 2946, 2866, 1668, 1600, 1463, 1282, 1243, 1096, 1015, 953, 882 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 500 MHz, 22.6 °C, TMS):  $\delta$  = 0.08 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.92 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 18 H, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.05 (sept,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.50 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.99 (d, 2 H,  $J$  = 8.5 Hz, NCH=CH), 5.63 (d, 2 H,  $J$  = 8.5 Hz, NCH=CH), 7.10–7.14 (m, 1 H, H<sub>ar., para</sub>), 7.20–7.24 (m, 4 H, H<sub>ar., ortho/meta</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 125 MHz, 19.8 °C, TMS):  $\delta$  = 4.9 (q, 3 C, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 11.8 (d, 3 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.0 (q, 6 C, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 32.0 (s, 1 C, (NCH=CH)<sub>2</sub>C(Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>Ph)), 43.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 102.4 (d, 2 C, NCH=CH), 104.2 (d, 2 C, NCH=CH), 125.8 (d, 1 C, C<sub>ar., para</sub>), 127.7 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 129.4 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 31.2 (d, 2 C, C<sub>ar., ortho</sub>), 141.4 (s, 1 C, C<sub>ar.</sub>) ppm. M (C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>NSi<sub>2</sub>) = 399.77. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 400 (8, [M+H]<sup>+</sup>), 326 (31), 308 (100), 170 (19). HRMS (ESI<sup>+</sup>): ber. für C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>NSi<sub>2</sub>, 399.2778; gef. 399.2765. C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>NSi<sub>2</sub> (399.77): ber. C 72.11, H 10.34, N 3.50; gef. C 71.88, H 10.38, N 3.51.

**4-Allyl-1-triisopropylsilyl-4-trimethylsilyl-1,4-dihydropyridin (53d)****53d**

Nach **AAV 3** wurde 4-Trimethylsilylpyridin (**51**) (100 mg, 0.661 mmol), TIPSOTf (**25**) (0.18 mL, 0.661 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.64 mL) und Diallylmagnesium (2.64 mL, 0.50 M in THF), Reaktionszeit 2 h bei -78 °C, dann über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit PP (20 mL) abgebrochen, und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wurde durch SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Pentan) gereinigt.

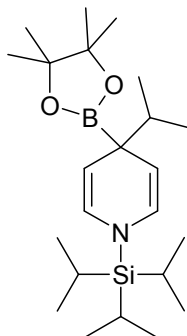
**53d**: 93.0 mg, (40%). Farbloses Öl. DC:  $R_f$  = 0.79 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Pentan). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3074, 3039, 2948, 2868, 1665, 1637, 1595, 1464, 1434, 1390, 1280, 1095, 952, 882, 743 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 19.4 °C, TMS):  $\delta$  = 0.02 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.07 (d, 18 Hz, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.18 (m, 3 H, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.98 (dt,  $J$  = 6.9/1.3 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.95 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H, NCH=CH), 4.99 (dd,  $J$  = 17.3/2.4 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.03 (dd,  $J$  = 10.4/2.4 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.79 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H, NCH=CH), 6.14 (ddt,  $J$  = 17.3/10.4/6.9 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 21.4 °C, TMS):  $\delta$  = -5.0 (s, 3 C, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 11.4 (d, 3 C, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.9 (q, 6 C, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 29.3 (s, 1 C, C(SiCH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)), 42.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 103.8 (d, 2 C, CH=CHN), 115.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 128.7 (d, 2 C, NCH=CH), 138.3 (d, 1 C, H<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) ppm. M (C<sub>20</sub>H<sub>39</sub>NSi<sub>2</sub>) = 349.71.

**4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin<sup>120</sup> (54)**

Das 4-Brompyridin wurde aus dem 4-Brompyridinhydrochlorid (**117**) (4.86 g, 25.0 mmol) durch Behandeln mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung freigesetzt und mit Et<sub>2</sub>O (3 x 30 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und vorsichtig einrotiert. Achtung! 4-Brompyridin neigt zur Selbstkondensation, es muss sofort weitergearbeitet werden.<sup>130</sup> Das 4-Brompyridin (3.95 g, 25.0 mmol) wurde unter Stickstoff in Et<sub>2</sub>O (190 mL) wurde bei -78 °C mit *n*Butyllithium zugegeben (12.0 mL, 2.5 M in Hexan), versetzt und 30 min gerührt. Anschließend wurde Tributylborat (**256**) (2.81 g, 3.29 mL, 12.2 mmol) zugesetzt und der Ansatz während 2 h auf RT erwärmt. Es wurde Pinakol (3.99 g, 33.8 mmol) zugesetzt, 10 Minuten bei RT gerührt und mit Essigsäure (1.43 mL, 25.0 mmol) versetzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der verbleibende Feststoff mit Cyclohexan zum Sieden erhitzt und heiß filtriert. Aus dem Filtrat fällt **54** als farbloser Feststoff aus. Dieser wurde abgesaugt und mit wenig eiskaltem Cyclohexan gewaschen und im Vakuum getrocknet.

**54:** 1.91 g, (37%). Farbloser Feststoff, SMP.: 145 °C. DC:  $R_f$  = 0.45 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:1). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3497, 2973, 2927, 2361, 1618, 1424, 1384, 1374, 1362, 1200, 1154, 1034, 874, 855, 800, 759, 720, 648, 580 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 16.7 °C):  $\delta$  = 1.32 (s, 12 H, CH<sub>3</sub>), 7.64–7.68 (m, 2 H, NCH=CH), 8.61–8.65 (m, 2 H, NCH=CH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 22.1 °C):  $\delta$  = 25.1 (q, 4 C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 84.5 (s, 2 C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 128.9 (d, 2 C, NCH=CH), 148.8 (d, 2 C, NCH=CH) ppm. M (C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>BNO<sub>2</sub>) = 205.13. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 206 (100, [M+H]<sup>+</sup>).

Die analytischen Daten (<sup>1</sup>H NMR) stimmen mit den in der Literatur<sup>120</sup> angegebenen Daten überein.

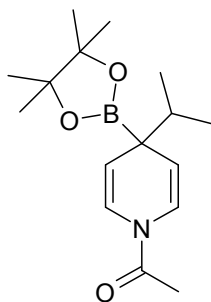
**4-Isopropyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (56)****56**

Nach **AAV 3** wurde TIPSOTf (**25**) (299 mg, 0.975 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) bei -78 °C mit dem Pyridinderivat **54** (200 mg, 0.975 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 mL) umgesetzt und mit (*i*Pr)<sub>2</sub>Mg (4.3 mL, 0.45 M in THF) versetzt. Der Ansatz wurde 16 h gerührt. Es wurde kalt auf PP (20 mL) gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Als Rohprodukt wurden 442 mg eines gelben Feststoffs erhalten. Dieser wurde aus Methanol (2.0 mL) umkristallisiert.

**56**: 135 mg, (34%). Farbloser Feststoff, Smp.: 82 °C. DC:  $R_f$  = 0.79 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 8:2, unter Zersetzung). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3049, 2952, 2892, 1666, 1597, 1463, 1422, 1370, 1345, 1332, 1146, 1086, 992, 882, 777, 670 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 400 MHz, 16.7 °C, TMS):  $\delta$  = 0.88 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.07 (d, 18 H, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.24–1.20 (m, 15 H, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.51 (sept, 1 H,  $J$  = 6.8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.21 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H, NCH=CH), 5.96 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H, NCH=CH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 100 MHz, 18.4 °C, TMS):  $\delta$  = 11.9 (d, 3 C, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.2 (q, 6 C, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.6 (q, 2 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.0 (q, 4 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 36.3 (d, 1 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 83.4 (s, 2 C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 103.2 (d, 2 C, NCH=CH), 129.7 (d, 2 C, NCH=CH) ppm. M (C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>BNO<sub>2</sub>Si) = 405.50. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 407 (34), 406 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 363 (20), 145 (19), 122 (20). HRMS (EI, 70 eV): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>BNO<sub>2</sub>Si, 405.32344; gef. 405.32297. C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>BNO<sub>2</sub>Si (405.50): ber. C 68.13, H 10.94, N 3.45; gef. C 67.88, H 11.06, N 3.37.

**1-[4-Isopropyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-1(4*H*)-yl]-ethanon<sup>33</sup> (57)**



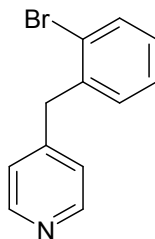
**57**

Nach AAV 5 wurde eine Lösung von TIPSOTf (299 mg, 0.975 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) bei -78 °C vorgelegt und mit einer Lsg. des Pyridyl-4-boronsäureesters **54** (200 mg, 0,875 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 mL) tropfenweise während 10 min versetzt. Nach 1 h Rühren bei -78 °C wurde *i*Pr<sub>2</sub>Mg zugetropft. Nach 16 h Rühren bei -78 °C wurde auf PP (20 mL) gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde erneut in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst (4.0 mL) und bei RT mit AcCl (84.2 mg, 1.07 mmol, 75.9 µL) versetzt. Nach 1 h Rühren bei RT wurde das Lsm. im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3–6:4, AcOH, 3%) gereinigt.

**57:** 188 mg, (66%). Farbloser Feststoff, Smp.: 73 °C. DC:  $R_f$  = 0.25 (*n*-Pentan/EtOAc = 9:1, SiO<sub>2</sub>). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2994, 2982, 2961, 2874, 1666, 1620, 1466, 1417, 1376, 1313, 1216, 1143, 1121, 988, 936, 851, 787, 670, 636 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 500 MHz, 20.6 °C):  $\delta$  = 0.88 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.21 (s, 12 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.75 (sept,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.13 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 4.76 (dd,  $J$  = 8.5/2.5 Hz, 1 H, NCH=CH), 4.86 (dd,  $J$  = 8.5/2.5 Hz, 1 H, NCH=CH), 6.53 (dd,  $J$  = 8.5/1.7 Hz, 1 H, NCH=CH), 7.07 (dd,  $J$  = 8.5/1.7 Hz, 1 H, NCH=CH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 125 MHz, 22.9 °C):  $\delta$  = 18.8 (q, 1 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.8 (q, 1 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.7 (q, 1 C, COCH<sub>3</sub>), 25.0 (q, 4 C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 35.1 (d, 1 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 84.2 (s, 2 C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 111.3 (d, 1 C, NCH=CH), 112.3 (d, 1 C, NCH=CH), 121.7 (d, 1 C, NCH=CH), 123.8 (d, 1 C, NCH=CH), 166.0 (s, 1 C, COCH<sub>3</sub>). M (C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>BNO<sub>3</sub>) = 291.20. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 292 (100), 291 (23), 279 (6), 248 (40), 206 (19), 122

(7). HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> ber. für C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>BNO<sub>3</sub>, 292.2084; gef. 292.2070. C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>BNO<sub>3</sub> (291.20): ber. C 65.99, H 9.00, N 4.81; gef.: C 65.87, H 8.73, N 4.77. Die analytischen Daten (<sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR) wurden in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gemessen.

#### 4-(2-Brombenzyl)pyridin<sup>58</sup> (80)



80

**A:** Nach **AAV 3** aus frisch destilliertem Pyridin (**9**) (98.9 mg, 1.25 mmol) TIPSOTf (**25**) (383 mg, 1.25 mmol) und 2-Brombenzylmagnesiumbromid (**99**) (11 mL, 0.42 M in Et<sub>2</sub>O) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL). Sofort nach Zugabe des Grignardreagenzes wurde Dioxan (1.10 g, 12.5 mmol, 1.07 mL) zugesetzt und der Ansatz 30 min bei -78 °C gerührt, auf Umgebungstemperatur aufgewärmt und weitere 40 h bei RT Rühren gelassen. Die Reaktionsmischung wurde auf Phosphatpuffer pH 7 (25 mL) gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das verbleibende Öl wurde 60 h bei RT gerührt um die Luftoxidation zu vervollständigen, anschließend in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und mit Salzsäure (1 M, 4 × 50 mL) extrahiert. Die salzsauren Phasen wurden mit Kaliumcarbonat behandelt bis sich das Hydrochlorid vollständig gelöst hatte. Aus der Salzlösung wurde die Zielverbindung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 100 mL) zurück extrahiert. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3–6:4) gereinigt.

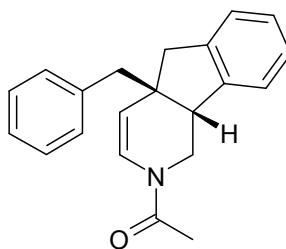
**80:** Hellbraunes Harz, 91.7 mg, (30%). DC: *R*<sub>f</sub> = 0.15 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 6:4). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3416, 3048, 1930, 1596, 1412, 1021, 922, 793, 654 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 18.0 °C, TMS):  $\delta$  = 4.12 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 7.10 (dd, *J* = 5.8/1.6 Hz, 2 H, NCH=CH), 7.13–7.19 (m, 2 H, CCHCHCHCH), 7.28 (dd, *J* = 7.5/1.1 Hz, 1 H, CBrCCHCHCHCH), 7.60 (dd, *J* = 8.0/1.1 Hz, 1 H, CBrCCHCHCHCH), 8.51 (dd, *J* = 5.8/1.6 Hz, 2 H, NCH=CH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, 19.6 °C, TMS):  $\delta$  = 41.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 124.1 (d, 2 C, NCH=CH), 124.9 (s, 1 C, CBr), 127.7 (d, 1 C,

CBrcCHCHCHCH), 128.6 (d, 1 C, CBrCCHCHCHCH), 131.2 (d, 1 C, CBrCCHCHCHCH), 133.1 (d, 1 C, (CBrcCHCHCHCHCH), 138.2 (s, 1 C, CBrCCHCHCHCHCH), 148.6 (s, 1 C, NCH=CH-C-CH=CH), 149.8 (d, 2 C, NCH=CH) ppm. M ( $C_{12}H_{10}BrN$ ) = 248,12. MS (CI,  $CH_5^+$ )  $m/z$  (%): 248 (100,  $M^+$ ), 168 (6), 156 (1). HRMS (EI, 70 eV):  $M^+$  ber. für  $C_{12}H_{10}NBr$ , 246.9997; gef. 246.9995.  $C_{12}H_{10}BrN$  (248,12): ber. C 58.09, H 4.06, N 5.65; C 57.80, H 4.03, N 5.54.

**B:** Nach **AAV 1** aus 2-Brombenzylbromid (**98**) (624 mg, 2.50 mmol) in DME (5.0 mL) und Pyridyl-4-boronsäure (**131**) (368 mg, 3.00 mmol),  $Na_2CO_3$  (558 mg, 5.25 mmol) und  $Pd(PPh_3)_4$  (116 mg, 0.100 mmol) in  $H_2O$  (5.0 mL) und DME (10 mL) bei 100 °C. Reaktionszeit 2 h bei 100 °C. Aufarbeitung durch Zusatz von Wasser (30 mL) und Extraktion mit  $CH_2Cl_2$  (3 × 35 mL). Nach Reinigung durch SC (*n*-Heptan/EtOAc = 7:3–6:4) wurde **80** (244 mg, 39%) als hellbraunes Harz erhalten.

Die analytischen Daten ( $^1H$  NMR) stimmen mit den in der Literatur angegebenen Daten überein.<sup>58</sup>

***rac*-1-(9a-Benzyl-4,4a,9,9a-tetrahydro-3-aza-fluoren-3-yl)ethanon (*rac*-83a)**

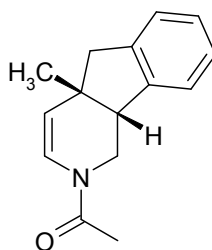


(*rac*-83a)

Nach **AAV 6** wurde die Verbindung **97a** (288 mg, 0.753 mmol),  $Pd(OAc)_2$  (**162**) (44.0 mg, 0.196 mmol), und Triphenylarsin (120 mg, 0.392 mmol) in einem Mikrowellenvial vorgelegt. In einem separaten Schlenk-Rohr wurden Acetonitril (1.16 mL), Piperidin (513 mg, 6.02 mmol, 59.7  $\mu$ L), und Ameisensäure (**218**) (104 mg, 2.26 mmol, 85.3  $\mu$ L) vorgelegt. Erhitzen in der Mikrowelle (5 h, 100 °C). Abbruch der Reaktion mit  $NH_4Cl$ -Lsg. (5.0 mL) und Extraktion mit  $Et_2O$  (4 × 10 mL). Nach Trocknen über  $Na_2SO_4$  wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch SC ( $SiO_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 8:2) gereinigt.



**rac-83a:** 163 mg, (71%). Farbloses Harz. DC:  $R_f = 0.19$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2). IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3084, 3025, 2922, 2851, 2361, 2343, 1669, 1638, 1458, 1388, 1344, 1278, 1239, 1029, 998 \text{ cm}^{-1}$ . <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 19.1 °C, TMS):  $\delta = 1.99$  (s,  $0.82 \times 3 \text{ H}$ , COCH<sub>3</sub>),  $2.19$  (s,  $0.18 \times 3 \text{ H}$ , COCH<sub>3</sub>),  $2.73$  (d,  $0.82 \times 1 \text{ H}$ ,  $J = 15.4 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>),  $2.78$  (d,  $0.18 \times 1 \text{ H}$ ,  $J = 15.4 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>),  $2.88$  (d,  $0.18 \times 1 \text{ H}$ ,  $J = 13.1 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>Ph),  $2.93$  (d,  $0.82 \times 1 \text{ H}$ ,  $J = 13.0 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>Ph),  $2.99$  (d,  $0.18 \times 1 \text{ H}$ ,  $J = 13.0 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>Ph),  $3.00$  (d,  $0.82 \times 1 \text{ H}$ ,  $J = 13.0 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>Ph),  $3.15$  (d,  $0.18 \times 1 \text{ H}$ ,  $J = 15.4 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>),  $3.18$  (d,  $0.82 \times 1 \text{ H}$ ,  $J = 15.4 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>),  $3.22$  (dd,  $0.82 \times 1 \text{ H}$ ,  $J = 13.7/3.5$ , NCH=CH-C-CH-CH<sub>2</sub>),  $3.30\text{--}3.33$  (m,  $1 \text{ H}$ , NCH=CHCCHCH<sub>2</sub>),  $3.39$  (dd,  $0.18 \times 1 \text{ H}$ ,  $J = 12.7/3.6 \text{ Hz}$ , NCH=CHCCHCH<sub>2</sub>),  $3.89$  (dd,  $0.18 \times 1 \text{ H}$ ,  $J = 12.7/4.7 \text{ Hz}$ , NCH=CHCCHCH<sub>2</sub>),  $4.60$  (dd,  $0.82 \times 1 \text{ H}$ ,  $J = 13.7/4.2 \text{ Hz}$ , NCH=CHCCHCH<sub>2</sub>),  $4.66$  (dd,  $0.82 \times 1 \text{ H}$ ,  $J = 8.5/1.3 \text{ Hz}$ , NCH=CH),  $4.85$  (dd,  $0.18 \times 1 \text{ H}$ ,  $J = 8.6/0.9 \text{ Hz}$ , NCH=CH),  $6.44$  (dd,  $0.82 \times 1 \text{ H}$ ,  $J = 8.5$ , NCH=CH),  $7.07$  (d,  $0.18 \times 1 \text{ H}$ ,  $J = 8.6$ , NCH=CH),  $7.10\text{--}7.32$  (m,  $9 \text{ H}$ , H<sub>ar</sub>) ppm. Rotamerenverhältnis: 82:18. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, 20.3 °C, TMS):  $\delta = 21.2$  (q,  $1 \text{ C}$ , major, COCH<sub>3</sub>),  $22.0$  (q,  $1 \text{ C}$ , minor, COCH<sub>3</sub>),  $38.0$  (t,  $1 \text{ C}$ , major, NCH=CHCCHCH<sub>2</sub>),  $43.1$  (t,  $1 \text{ C}$ , minor, NCH=CHCCHCH<sub>2</sub>),  $44.1$  (t,  $1 \text{ C}$ , major, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>),  $44.5$  (t,  $1 \text{ C}$ , minor, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>),  $46.4$  (t,  $1 \text{ C}$ , major, CH<sub>2</sub>Ph),  $46.4$  (t,  $1 \text{ C}$ , minor, CH<sub>2</sub>Ph),  $46.6$  (s,  $1 \text{ C}$ , minor, (NCH=CH)(NCH<sub>2</sub>CHR)C(CH<sub>2</sub>Ph)(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)),  $47.1$  (s,  $1 \text{ C}$ , major, (NCH=CH)(NCH<sub>2</sub>CHR)C(CH<sub>2</sub>Ph)(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)),  $47.6$  (d,  $1 \text{ C}$ , major, NCH=CHCCHCH<sub>2</sub>),  $47.8$  (d,  $1 \text{ C}$ , minor, NCH=CHCCHCH<sub>2</sub>),  $115.2$  (d,  $1 \text{ C}$ , major, NCH=CH),  $115.5$  (d,  $1 \text{ C}$ , minor, NCH=CH),  $122.8$  (d,  $1 \text{ C}$ , minor, C<sub>ar</sub>),  $123.5$  (d,  $1 \text{ C}$ , major, C<sub>ar</sub>),  $123.9$  (d,  $1 \text{ C}$ , minor, NCH=CH),  $124.8$  (d,  $1 \text{ C}$ , major, C<sub>ar</sub>),  $125.3$  (d,  $1 \text{ C}$ , minor, C<sub>ar</sub>),  $125.7$  (d,  $1 \text{ C}$ , major, NCH=CH),  $126.5$  (d,  $1 \text{ C}$ , major or minor, C<sub>ar</sub>),  $126.5$  (d,  $1 \text{ C}$ , major or minor, C<sub>ar</sub>),  $127.0$  (d,  $1 \text{ C}$ , major, C<sub>ar</sub>),  $127.4$  (d,  $1 \text{ C}$ , minor, C<sub>ar</sub>),  $128.2$  (d,  $2 \text{ C}$ , major + minor, C<sub>ar</sub>),  $130.3$  (d,  $2 \text{ C}$ , major, C<sub>ar</sub>),  $130.4$  (d,  $2 \text{ C}$ , minor, C<sub>ar</sub>),  $137.8$  (s,  $1 \text{ C}$ , minor, C<sub>ar</sub>),  $137.8$  (s,  $1 \text{ C}$ , major, C<sub>ar</sub>),  $141.5$  (s,  $1 \text{ C}$ , major, C<sub>ar</sub> 8a),  $141.9$  (s,  $1 \text{ C}$ , minor, C<sub>ar</sub> 8a),  $142.1$  (s,  $1 \text{ C}$ , minor, C<sub>ar</sub> 4b),  $142.5$  (s,  $1 \text{ C}$ , major, C<sub>ar</sub> 4b),  $168.0$  (s,  $1 \text{ C}$ , minor, NCOCH<sub>3</sub>),  $169.0$  (s,  $1 \text{ C}$ , major, NCOCH<sub>3</sub>) ppm.  $M(C_{21}H_{21}NO) = 303.41$ . MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>  $m/z$  (%):  $304$  (100, [M+H]<sup>+</sup>),  $212$  (17),  $170$  (6). HRMS (EI, 70 eV): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO, 303.1623; gef. 303.1603.

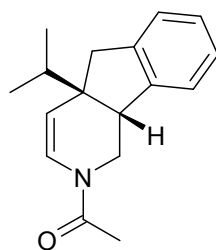
***rac*-1-(9a-Methyl-4,4a,9,9a-tetrahydro-3-azafluoren-3-yl)ethanon (*rac*-83b)*****rac*-83b**

Nach **AAV 6** wurde das Dihydropyridinderivat ***rac*-97f** (62,3 mg, 0.203 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (**162**) (11.9 mg, 0.053 mmol), und Triphenylarsin (32.5 mg, 0.106 mmol) in einem Mikrowellenvial vorgelegt. In einem separaten Schlenk-Rohr wurden Acetonitril (0.31 mL), Piperidin (138 mg, 1.62 mmol, 0.16 mL), und Ameisensäure (**218**) (28.0 mg, 0.609 mmol, 22.9  $\mu$ L) vorgelegt. Erhitzen in der Mikrowelle (5 h, 100 °C). Aufarbeitung mit NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (5 mL) Et<sub>2</sub>O (4  $\times$  10 mL). Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3) gereinigt.

***rac*-83b**: 39.5 mg (86%). Farbloses Öl. DC:  $R_f$  = 0.21 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3068, 3019, 2953, 2925, 2867, 1669, 1636, 1417, 1389, 1342, 1281, 1006, 975, 757 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CHCl<sub>3</sub>, 21.8 °C, TMS):  $\delta$  = 1.29 (s, 0.19  $\times$  3 H, CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 0.81  $\times$  3 H, CH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 0.81  $\times$  3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 0.19  $\times$  3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.82–2.90 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.90–2.98 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3.08–3.14 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>CHC), 3.49 (dd,  $J$  = 13.6/3.9 Hz, 0.81  $\times$  1 H, NCH<sub>2</sub>CHC), 3.69 (dd,  $J$  = 12.8/3.9 Hz, 0.19  $\times$  1 H, NCH<sub>2</sub>CHC), 3.81 (dd,  $J$  = 12.8/6.0 Hz, 0.19  $\times$  1 H, NCH<sub>2</sub>CHC), 4.46 (dd,  $J$  = 13.6/5.0 Hz, 0.81  $\times$  1 H, NCH<sub>2</sub>CHC), 4.79 (dd,  $J$  = 8.3/1.1 Hz, 0.81  $\times$  1 H, NCH=CH), 4.95 (dd,  $J$  = 8.5/0.7 Hz, 0.19  $\times$  1 H, NCH=CH), 6.40 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 0.81  $\times$  1 H, NCH=CH), 7.04 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 0.19  $\times$  1 H, NCH=CH), 7.08–7.23 (m, 4 H, H<sub>ar.</sub>) ppm. Rotamerenverhältnis: 81:19. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CHCl<sub>3</sub>, 22.6 °C, TMS):  $\delta$  = 21.2 (q, 1 C, major, COCH<sub>3</sub>), 22.0 (q, 1 C, minor, COCH<sub>3</sub>), 26.7 (q, 1 C, major, CH<sub>3</sub>), 27.1 (q, 1 C, minor, CH<sub>3</sub>), 38.3 (t, 1 C, major, NCH<sub>2</sub>CHC), 42.1 (s, 1 C, minor, NCH<sub>2</sub>CHC), 42.7 (s, 1 C, major, NCH<sub>2</sub>CHC), 43.7 (t, 1 C, minor, NCH<sub>2</sub>CHC), 46.1 (t, 1 C, major, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 46.2 (t, 1 C, minor, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 49.4 (d, 1 C, major, NCH<sub>2</sub>CHC), 49.9 (d, 1 C, minor, NCH<sub>2</sub>CHC), 117.4 (d, 1 C, major, NCH=CH), 117.7 (d, 1 C, minor, NCH=CH), 122.7 (d, 1 C, minor, NCH=CH), 123.1

(d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 123.7 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 124.8 (d, 1 C, major, NCH=CH), 124.8 (d, 1 C, major + minor, C<sub>ar.</sub>), 125.4 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 126.4 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 127.0 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 127.3 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 141.9 (s, 1 C, major, C<sub>ar.</sub> 8a), 142.3 (s, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub> 8a), 142.4 (s, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub> 4b), 142.8 (s, 1 C, major, C<sub>ar.</sub> 4b), 167.9 (s, 1 C, minor, COCH<sub>3</sub>), 168.5 (s, 1 C, major, COCH<sub>3</sub>) ppm. M (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO) = 227.31. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>) *m/z* (%): 228 (100, [M+H]<sup>+</sup>). HRMS (EI, 70 eV): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO: 227.1310; gef. 227.1312.

***rac*-1-(9a-Isopropyl-4,4a,9,9a-tetrahydro-3-azafluoren-3-yl)ethanon (*rac*-83c)**



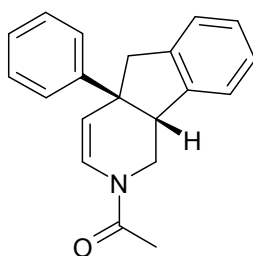
***rac*-83c**

Nach **AAV 6** wurde das Dihydropyridinderivat **97b** (82.0 mg, 0.245 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (**162**) (14.4 mg, 0.064 mmol), und Triphenylarsin (39.0 mg, 0.127 mmol) in einem Mikrowellenvial vorgelegt. In einem separaten Schlenk-Rohr wurden Acetonitril (0.34 mL), Piperidin (167 mg, 1.96 mmol, 0.19 mL), und Ameisensäure (**218**) (33.8 mg, 0.735 mmol, 27.7 µL) vorgelegt. Erhitzen in der Mikrowelle (5 h, 100 °C). Aufarbeitung mit NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (5 mL) Et<sub>2</sub>O (3 × 20 mL). Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2) gereinigt.

***rac*-83c**: 49.5 mg (79%). Gelbliches Öl. DC: *R*<sub>f</sub> = 0.21 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3067, 3021, 2960, 2930, 2872, 1671, 1638, 1417, 1389, 11344, 1279, 1005, 749 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 21.6 °C, TMS):  $\delta$  = 0.96–1.04 (m, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.84–1.95 (m, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.00 (s, 0.82 × 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.21 (s, 0.18 × 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.73–2.80 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3.07 (d, *J* = 15.7 Hz, 0.18 × 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3.08 (d, *J* = 15.7 Hz, 0.82 × 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3.34–3.37 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCHCH, 0.82 × 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCHCH), 3.69 (dd, *J* = 12.8/3.7 Hz, 0.18 × H,

$\text{NCH}_2\text{CHCCHCH}$ ), 4.05 (dd,  $J = 12.8/3.7$  Hz,  $0.18 \times \text{H}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CHCCHCH}$ ), 4.68–4.74 (m,  $0.82 \times 1$  H,  $\text{NCH}_2\text{CHCCHCH}$ ), 4.78 (d,  $J = 8.6$  Hz,  $0.82 \times 1$  H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 4.91 (d,  $J = 8.6/0.8$  Hz,  $0.18 \times 1$  H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 6.48 (d,  $J = 8.6$  Hz,  $0.82 \times 1$  H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 7.05–7.20 (m, 4 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ,  $0.18 \times 1$  H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ) ppm. Rotamerenverhältnis: 82:18.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 18.8 °C, TMS):  $\delta = 18.9$  (q, 1 C, minor,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.0 (q, 1 C, major,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.2 (q, 1 C, minor,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.3 (q, 1 C, major,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.2 (q, 1 C, major,  $\text{COCH}_3$ ), 22.0 (q, 1 C, minor,  $\text{COCH}_3$ ), 36.2 (d, 1 C, major,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 36.4 (d, 1 C, minor,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 39.2 (t, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 42.7 (t, 1 C, major,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 43.2 (t, 1 C, minor,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 44.2 (t, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 46.2 (d, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 46.8 (d, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 49.0 (s, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 49.4 (s, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 113.7 (d, 1 C, major,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 114.0 (d, 1 C, minor,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 122.5 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 123.3 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 124.2 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 124.7 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 125.2 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 126.1 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 126.4 (d, 1 C, minor,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 126.4 (d, 1 C, major,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 126.9 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 127.2 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 141.7 (s, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.8a}}$ ), 142.2 (s, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.8a}}$ ), 142.6 (s, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.4b}}$ ), 143.1 (s, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.4b}}$ ), 168.0 (s, 1 C, minor,  $\text{COCH}_3$ ), 169.7 (s, 1 C, major,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$ ) = 255.36. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 256 (100)  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 255 (36), 212 (13). HRMS (EI, 70 eV):  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$ : 255.1623; gef. 255.1624.

***rac*-1-(9a-Phenyl-4,4a,9,9a-tetrahydro-3-azafluoren-3-yl)ethanon (*rac*-83d)**



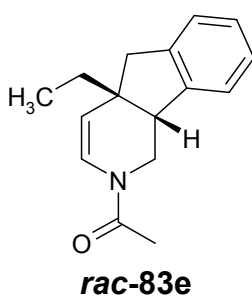
***rac*-83d**

Nach **AAV 6** wurde das Dihydropyridinderivat **97d** (62.4 mg, 0.169 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (**162**) (9.88 mg, 0.044 mmol), und Triphenylarsin (26.9 mg, 0.088 mmol) in einem Mikrowellenvial vorgelegt. In einem separaten Schlenk-Rohr wurden Acetonitril (0.26 mL), Piperidin (115 mg, 1.35 mmol, 0.13 mL), und Ameisensäure (**218**)

(23.3 mg, 0.507 mmol, 19.1  $\mu$ L) vorgelegt. Erhitzen in der Mikrowelle (8 h, 100 °C). Aufarbeitung mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. (5 mL)  $\text{Et}_2\text{O}$  (3  $\times$  20 mL). Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch SC ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/ $\text{EtOAc}$  = 8:2 und 7:3) gereinigt.

**rac-83d**: 33.8 mg (69%). Farbloses Öl. DC:  $R_f$  = 0.19 ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/ $\text{EtOAc}$  = 7:3).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3058, 3022, 2924, 1672, 1639, 1443, 1415, 1388, 1342, 1279, 1240, 971, 759  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 16.8 °C, TMS):  $\delta$  = 2.05 (s, 0.82  $\times$  3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.24 (s, 0.18  $\times$  3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 3.08–3.13 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 3.16 (dd,  $J$  = 13.9/3.0 Hz, 0.82  $\times$  1 H,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 3.52 (dd,  $J$  = 12.9/3.3 Hz, 0.18  $\times$  1 H,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 3.64–3.71 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ , 0.82  $\times$  1 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ , 0.18  $\times$  1 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 4.07 (dd,  $J$  = 12.9/3.3 Hz, 0.18  $\times$  1 H,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 4.82 (dd,  $J$  = 13.9/3.0 Hz, 0.82  $\times$  1 H,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 4.96 (dd,  $J$  = 8.4/1.5 Hz, 0.82  $\times$  1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 5.08 (dd,  $J$  = 8.6/1.5 Hz, 0.18  $\times$  1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 6.63 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 0.82  $\times$  1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 7.09 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 0.18  $\times$  1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 7.14–7.29 (m, 5 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ), 7.34–7.40 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ), 7.49–7.53 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ) ppm. Rotamerenverhältnis: 82:18.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz  $\text{CDCl}_3$ , 19.0 °C, TMS):  $\delta$  = 21.2 (q, 1 C, major,  $\text{COCH}_3$ ), 22.1 (q, 1 C, minor,  $\text{COCH}_3$ ), 37.3 (t, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 42.1 (t, 1 C, minor  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 46.6 (t, 1 C, major,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 46.7 (t, 1 C, minor,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 50.2 (s, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 50.6 (s, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 51.1 (d, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 51.7 (d, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 114.1 (d, 1 C, major,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 114.4 (d, 1 C, minor,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 122.5 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 123.3 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 124.6 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 124.7 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 125.1 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 126.6 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar. para}}$ ), 126.6 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar. para}}$ ), 126.7 (d, 1 C, minor + major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 127.1 (d, 2 C, minor + major,  $\text{C}_{\text{ar. ortho/meta}}$ ), 127.2 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 127.3 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 127.6 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 128.5 (d, 2 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar. ortho/meta}}$ ), 128.5 (d, 2 C, major,  $\text{C}_{\text{ar. ortho/meta}}$ ), 141.2 (s, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 141.5 (s, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 141.7 (s, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 142.0 (s, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 145.5 (s, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar. 8a}}$ ), 145.8 (s, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar. 8a}}$ ), 168.7 (s, 1 C, minor + major,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}$ ) = 289.38. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 290 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ):  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}$ , 289.1467; gef. 289.1465.

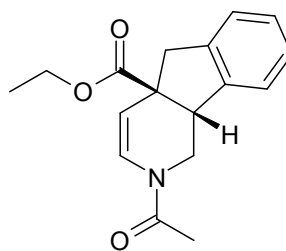
***rac*-1-(9a-Ethyl-4,4a,9,9a-tetrahydro-3-azafluoren-3-yl)ethanon (*rac*-82e)**

Nach **AAV 6** wurde das Dihydropyridinderivat **97c** (57.0 mg, 0.178 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (**162**) (10.3 mg, 0.046 mmol), und Triphenylarsin (28.5 mg, 0.093 mmol) in einem Mikrowellenvial vorgelegt. In einem separaten Schlenk-Rohr wurden Acetonitril (0.3 mL), Piperidin (121 mg, 1.42 mmol, 0.14 mL), und Ameisensäure (**218**) (24.6 mg, 0.534 mmol, 20.1  $\mu$ L) vorgelegt. Erhitzen in der Mikrowelle (5 h, 100 °C). Aufarbeitung mit NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (5 mL) Et<sub>2</sub>O (3  $\times$  20 mL). Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2 und 7:3) gereinigt.

***rac*-83e**: 28.4 mg (66%). Gelbliches Öl. DC:  $R_f$  = 0.26 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2962, 2922, 2877, 1670, 1638, 1458, 1417, 1388, 1279, 1028, 754 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 16.1 °C, TMS):  $\delta$  = 0.98 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 0.18  $\times$  3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.00 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 0.82  $\times$  3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.60–1.77 (m, 2 H), 2.03 (s, 0.82  $\times$  3 H, NCOCH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 0.18  $\times$  3 H, NCOCH<sub>3</sub>), 2.82 (d, 0.82  $\times$  1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.85 (d, 0.18  $\times$  1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.95 (d, 0.18  $\times$  1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.97 (d, 0.82  $\times$  1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3.20 (t,  $J$  = 3.8 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>CHC), 3.43 (dd,  $J$  = 13.6/3.6 Hz, 0.82  $\times$  1 H, NCH=CHCCHCH<sub>2</sub>), 3.68 (dd,  $J$  = 12.7/3.9 Hz, 0.18  $\times$  1 H, NCH=CHCCHCH<sub>2</sub>), 3.90 (dd,  $J$  = 12.7/5.4 Hz, 0.18  $\times$  1 H, NCH=CHCCHCH<sub>2</sub>), 4.56 (dd,  $J$  = 13.6/4.4 Hz, 0.82  $\times$  1 H, NCH=CHCCHCH<sub>2</sub>), 4.81 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 0.82  $\times$  1 H 1 H, NCH=CH), 4.94 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 0.18  $\times$  1 H, NCH=CH), 6.46 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 0.82  $\times$  1 H 1 H, NCH=CH), 7.09 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 0.18  $\times$  1 H, NCH=CH), 7.11–7.23 (m, 4 H, H<sub>ar.</sub>) ppm. Rotamerenverhältnis: 82:18. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 18.0 °C, TMS):  $\delta$  = 9.5 (q, 1 C, minor, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 9.5 (q, 1 C, major, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.2 (q, 1 C, major, NCOCH<sub>3</sub>), 22.0 (q, 1 C, minor, NCOCH<sub>3</sub>), 33.2 (t, 1 C, major, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 33.3 (t, 1 C, minor, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 38.5 (t, 1 C, major, NCH=CHCCHCH<sub>2</sub>), 43.7 (t, 1 C, minor, NCH=CHCCHCH<sub>2</sub>), 43.9 (t, 1 C, major, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 44.3 (t, 1 C, minor, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 45.9 (s, 1 C, minor, NCH=CHCCHCH<sub>2</sub>), 46.5 (s, 1 C, major, NCH=CHCCHCH<sub>2</sub>), 47.9

(d, 1 C, major, NCH=CHCCHCH<sub>2</sub>), 48.2 (d, 1 C, minor, NCH=CHCCHCH<sub>2</sub>), 115.4 (d, 1 C, major, NCH=CH), 115.7 (d, 1 C, minor, NCH=CH), 122.9 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 123.5 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 123.6 (d, 1 C, minor, NCH=CH), 124.8 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 125.3 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 125.5 (d, 1 C, major, NCH=CH), 126.4 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 126.4 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 126.9 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 127.3 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 141.9 (s, 1 C, major, C<sub>ar.8a</sub>), 142.3 (s, 1 C, minor, C<sub>ar.8a</sub>), 142.4 (s, 1 C, minor, C<sub>ar.4b</sub>), 142.8 (s, 1 C, major, C<sub>ar.4b</sub>), 167.9 (s, 1 C, minor, COCH<sub>3</sub>), 168.6 (s, 1 C, major COCH<sub>3</sub>) ppm. M (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO) = 241,34. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>) *m/z* (%): 243 (16), 242 (100, [M+H]<sup>+</sup>), HRMS (EI, 70 eV): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO, 241.1467; gef. 241.1467.

***rac*-3-Acetyl-3,4,4a,9-tetrahydro-3-azafluoren-9a-carbonsäureethylester  
(*rac*-83f)**



***rac*-83f**

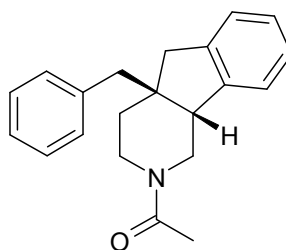
Nach **AAV 6** wurde das Dihydropyridinderivat **97b** (79.7 mg, 0.219 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (**162**) (12.8 mg, 0.057 mmol), und Triphenylarsin (34.9 mg, 0.114 mmol) in einem Mikrowellenvial vorgelegt. In einem separaten Schlenk-Rohr wurden Acetonitril (0.34 mL), Piperidin (149 mg, 1.75 mmol, 0.17 mL), und Ameisensäure (**218**) (30.2 mg, 0.657 mmol, 24.8 µL) vorgelegt. Erhitzen in der Mikrowelle (8 h, 100 °C). Aufarbeitung mit NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (5.0 mL) Et<sub>2</sub>O (4 × 15 mL). Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3) gereinigt.

***rac*-83f**: 30.2 mg (48%). Farbloses Öl. DC: *R*<sub>f</sub> = 0.14 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2979, 2917, 1849, 1726, 1676, 1638, 1460, 1412, 1387, 1341, 1291, 1246, 1230, 1049 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 21.9 °C, TMS):  $\delta$  = 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.02 (s, 0.79 × 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.26 (s, 0.21 × 3 H, COCH<sub>3</sub>), 3.02

(d,  $0.79 \times 1$  H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 3.05 (d,  $0.21 \times 1$  H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 3.40 (dd,  $J = 13.8/3.2$  Hz,  $0.79 \times 1$  H,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 3.44 (d,  $J = 15.7$  Hz,  $0.21 \times 1$  H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 3.48 (d,  $J = 15.6$  Hz,  $0.79 \times 1$  H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 3.82 (dd,  $J = 12.9/3.2$  Hz,  $0.21 \times 1$  H,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 3.93 (t,  $J = 3.2$  Hz,  $0.79 \times 1$  H,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 3.93 (t,  $J = 3.2$  Hz,  $0.21 \times 1$  H,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 4.21 (dd,  $J = 12.9/3.2$  Hz,  $0.21 \times 1$  H,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 4.23 (q,  $J = 7.1$  Hz,  $0.21 \times 2$  H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.24 (q,  $J = 7.1$  Hz,  $0.79 \times 2$  H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.86 (dd,  $J = 8.3/1.4$  Hz,  $0.79 \times 1$  H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 4.92 (dd,  $J = 13.8/3.2$  Hz,  $0.79 \times 1$  H,  $\text{NCH}_2\text{CH}-\text{C}$ ), 4.97 (dd,  $J = 8.5/1.3$  Hz,  $0.21 \times 1$  H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 6.55 (d,  $J = 8.3$  Hz,  $0.79 \times 1$  H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 7.08–7.23 (m, 4 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ,  $0.21 \times 1$  H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ) ppm. Rotamerenverhältnis: 79:21.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 22.8 °C, TMS):  $\delta = 14.2$  (q, 1 C, minor + major,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 21.1 (q, 1 C, major,  $\text{COCH}_3$ ), 22.0 (q, 1 C, minor,  $\text{COCH}_3$ ), 38.3 (t, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 42.8 (t, 1 C, major,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 42.9 (t, 1 C, minor,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 42.9 (t, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 45.3 (d, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 45.3 (d, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 51.7 (s, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 52.1 (s, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHC}$ ), 61.3 (t, 1 C, minor + major,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 109.3 (d, 1 C, major,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 109.7 (d, 1 C, minor,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 122.4 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 123.3 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 124.9 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 125.4 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 125.5 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 126.9 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 126.9 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 127.3 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 127.5 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 127.6 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 140.1 (s, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$  8a), 140.4 (s, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$  8a), 140.7 (s, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$  4b), 141.1 (s, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$  4b), 168.2 (s, 1 C, minor,  $\text{COCH}_3$ ), 168.7 (s, 1 C, major,  $\text{COCH}_3$ ), 174.0 (s, 1 C, major,  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ), 174.2 (s, 1 C, minor,  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ) = 285.35. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 285 (10), 286 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ). HRMS (EI, 70 eV):  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ , 285.1365; gef. 285.1362.



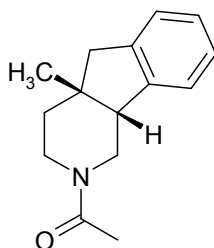
***rac*-1-(9a-Benzyl-1,2,4,4a,9,9a-hexahydro-3-azafluoren-3-yl)ethanon (*rac*-84a)*****rac*-84a**

Nach **AAV 7** ausgehend von ***rac*-83a** (48.5 mg, 0.160 mmol) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.8 mL) und NaBH<sub>4</sub> (12.1 mg, 0.320 mmol), gelöst in TFA (3.65 g, 32.0 mmol, 2.47 mL). Reaktionszeit 3 h bei RT. Nach Reinigung durch SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Pentan/EtOAc = 7:3) wurde ein farbloses Öl erhalten.

***rac*-84a**: 35.1 mg (72%). Farbloses Öl. DC:  $R_f$  = 0.14 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Pentan/EtOAc = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3279, 3002, 2924, 2853, 1642, 1443, 1274, 1231, 993, 750 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 22.6 °C, TMS):  $\delta$  = 1.38–1.52 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.54–1.68 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.96 (s, 0.57 × 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.12 (s, 0.43 × 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.50–2.66 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.79–3.08 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.34 (ddd,  $J$  = 17.1/8.9/4.3 Hz, 0.43 × 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.38–3.42 (m, 0.57 × 2 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.47 (dd,  $J$  = 14.0/4.5 Hz, 0.57 × 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.67 (dd,  $J$  = 14.0/4.7 Hz, 0.43 × 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.75–3.85 (m, 0.43 × 2 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.48 (dd,  $J$  = 14.0/4.4 Hz, 0.57 × 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 7.11–7.21 (m, 5 H, H<sub>ar.</sub>), 7.21–7.25 (m, 1 H, H<sub>ar.</sub>), 7.22–7.33 (m 3 H, H<sub>ar.</sub>) ppm. Rotamerenverhältnis: 57:43. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 19.9 °C, TMS):  $\delta$  = <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.3 (q, 1 C, major, COCH<sub>3</sub>), 21.4 (q, 1 C, minor, COCH<sub>3</sub>), 30.4 (t, 1 C, minor, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31.0 (t, 1 C, major, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 38.0 (t, 1 C, minor, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 39.5 (t, 1 C, major, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 42.0 (t, 1 C, minor + major, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 42.7 (t, 1 C, major, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 42.9 (t, 1 C, major, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 43.6 (t, 1 C, minor, CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 45.3 (s, 1 C, minor, NCH<sub>2</sub>CHC), 45.4 (t, 1 C, minor, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 45.6 (s, 1 C, major, NCH<sub>2</sub>CHC), 49.1 (d, 1 C, major, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 49.4 (d, 1 C, minor, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 123.3 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 124.0 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 125.0 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 125.6 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>),

126.4 (d, 1 C, minor + major,  $C_{ar.}$ ), 126.5 (d, 1 C, minor,  $C_{ar.}$ ), 126.6 (d, 1 C, major,  $C_{ar.}$ ), 126.9 (d, 1 C, major,  $C_{ar.}$ ), 127.3 (d, 1 C, minor,  $C_{ar.}$ ), 128.2 (d, 2 C, minor,  $C_{ar.}$ ), 128.2 (d, 2 C, major,  $C_{ar.}$ ), 130.4 (d, 2 C, major,  $C_{ar.}$ ), 130.5 (d, 2 C, minor,  $C_{ar.}$ ), 138.0 (s, 1 C, minor,  $C_{ar.}$ ), 138.2 (s, 1 C, major,  $C_{ar.}$ ), 141.5 (s, 1 C, major,  $C_{ar.}$ ), 142.3 (s, 1 C, minor,  $C_{ar.}$ ), 142.9 (s, 1 C, minor,  $C_{ar.}$ ), 143.3 (s, 1 C, major,  $C_{ar.}$ ), 169.1 (s, 1 C, minor,  $C_{ar.}$ ), 169.2 (s, 1 C, major,  $C_{ar.}$ ) ppm.  $M (C_{21}H_{23}NO) = 305.42$ . MS (CI,  $CH_5^+$ )  $m/z$  (%): 306 (100,  $[M+H]^+$ ). HRMS (EI, 70 eV):  $M^+$  ber. für  $C_{21}H_{23}NO$ , 305.1780; gef 305.1781.

***rac*-1-(9a-Methyl-1,2,4,4a,9,9a-hexahydro-3-azafluoren-3-yl)ethanon (*rac*-84b)**



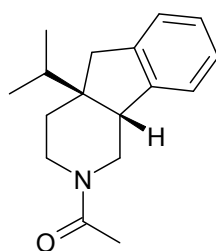
***rac*-84b**

Nach **AAV 6** ausgehend von ***rac*-83b** (22.9 mg, 0.10 mmol), gelöst in  $CH_2Cl_2$  (0.50 mL) und  $NaBH_4$  (7.57 mg, 0.20 mmol), gelöst in TFA (2.28 g, 20.0 mmol, 1.54 mL). Reaktionszeit 3 h bei RT. Nach Reinigung durch SC ( $Al_2O_3$ ,  $n$ -Heptan/EtOAc = 8:2 und 7:3) wurde ein farbloses Öl erhalten.

***rac*-84b**: 16.3 mg (70%). Farbloses Öl. DC:  $R_f = 0.19$  ( $Al_2O_3$ ,  $n$ -Heptan/EtOAc = 9:1). IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3019, 2951, 2920, 2865, 1643, 1429, 1249, 1027, 984\text{ cm}^{-1}$ .  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ , 21.9 °C, TMS):  $\delta = 1.23$  (s,  $0.44 \times 3\text{ H}$ ,  $CH_3$ ), 1.25 (s,  $0.56 \times 3\text{ H}$ ,  $CH_3$ ), 1.49 (dddd,  $J = 13.7/9.1/6.1/3.7\text{ Hz}$ , 1 H,  $NCH_2CHCCH_2CH_2$ ), 1.55–1.65 (m, 1 H,  $NCH_2CHCCH_2CH_2$ ), 1.98 (s,  $0.44 \times 3\text{ H}$ ,  $COCH_3$ ), 2.12 (s,  $0.56 \times 3\text{ H}$ ,  $COCH_3$ ), 2.67–2.90 (m, 3 H,  $CH_2C_6H_4$ ,  $NCH_2CHCCH_2CH_2$ ), 3.24–3.34 (m,  $0.44 \times 1\text{ H}$ ,  $NCH_2CHCCH_2CH_2$ ,  $0.56 \times 1\text{ H}$ ,  $NCH_2CHCCH_2CH_2$ ), 3.38–3.44 (m, 1 H,  $0.56 \times 1\text{ H}$ ,  $NCH_2CHCCH_2CH_2$ ), 3.49 (dd,  $J = 13.9/4.7\text{ Hz}$ ,  $0.56 \times 1\text{ H}$ ,  $NCH_2CHCCH_2CH_2$ ), 3.61 (dd,  $J = 13.9/4.9\text{ Hz}$ ,  $0.44 \times 1\text{ H}$ ,  $NCH_2CHCCH_2CH_2$ ), 3.67 (dd,  $J = 13.9/5.5\text{ Hz}$ ,  $0.44 \times 1\text{ H}$ ,  $NCH_2CHCCH_2CH_2$ ), 3.79 (ddd,  $J = 13.1/6.3/4.5\text{ Hz}$ ,  $0.44 \times 1\text{ H}$ ,

NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.23 (dd,  $J = 13.9/5.1$  Hz,  $0.56 \times 1$  H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 7.11–7.29 (m, 4 H, H<sub>ar.</sub>) ppm. Rotamerenverhältnis: 56:44. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 21.9 °C, TMS):  $\delta = 21.3$  (q, 1 C, major, COCH<sub>3</sub>), 21.4 (q, 1 C, minor, COCH<sub>3</sub>), 25.1 (q, 1 C, major, CH<sub>3</sub>), 26.1 (q, 1 C, minor, CH<sub>3</sub>), 33.4 (t, 1 C, minor, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 34.1 (t, 1 C, major, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 38.4 (t, 1 C, minor, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 40.0 (t, 1 C, major, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 40.9 (s, 1 C, minor, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 41.2 (s, 1 C, major, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 43.0 (t, 1 C, major, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 45.1 (t, 1 C, minor, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 45.6 (t, 1 C, major, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 45.8 (t, 1 C, minor, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 50.5 (d, 1 C, major, NCH<sub>2</sub>CHC), 51.1 (d, 1 C, minor, NCH<sub>2</sub>CHC), 123.4 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 124.1 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 125.0 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 125.6 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 126.4 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 126.5 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 126.8 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 127.2 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 141.9 (s, 1 C, major, C8a), 142.6 (s, 1 C, minor, C8a), 143.2 (s, 1 C, minor, C4b), 143.7 (s, 1 C, major, C4b), 169.0 (s, 1 C, minor, COCH<sub>3</sub>), 169.1 (s, 1 C, major, COCH<sub>3</sub>) ppm. M (C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO) = 229.32. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 230 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 229 (5). HRMS (EI, 70 eV): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO, 229.1467; gef. 229.1464.

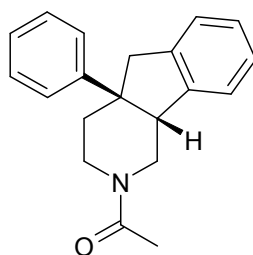
***rac*-1-(9a-Isopropyl-1,2,4,4a,9,9a-hexahydro-3-azafluoren-3-yl)ethanon  
(*rac*-84c)**



***rac*-84c**

Nach **AAV 7** ausgehend von ***rac*-83c** (49.7 mg, 0.195 mmol), gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.96 mL) und NaBH<sub>4</sub> (14.8 mg, 0.390 mmol), gelöst in TFA (4.45 g, 39.0 mmol, 3.0 mL). Reaktionszeit 3 h bei RT. Nach Reinigung durch SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2 und 7:3) wurde ein farbloses Öl erhalten.

**rac-84c:** 42.0 mg (84%). Farbloses Öl. DC:  $R_f = 0.20$  ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $n$ -Heptan/EtOAc = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3068, 3020, 2960, 2876, 1643, 1470, 1425, 1370, 1275, 1251, 1005, 966 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $16.8^\circ\text{C}$ , TMS):  $\delta = 0.87\text{--}1.02$  (m, 6 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $1.48\text{--}1.63$  (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ),  $1.76\text{--}1.98$  (m, 5 H,  $\text{NCOCH}_3$ ,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $2.57$  (d,  $J = 16.2 \text{ Hz}$ ,  $0.52 \times 1 \text{ H}$ ,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}$ ),  $2.67$  (d,  $J = 16.4 \text{ Hz}$ ,  $0.48 \times 1 \text{ H}$ ,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}$ ),  $2.97$  (d,  $J = 16.4 \text{ Hz}$ ,  $0.48 \times 1 \text{ H}$ ,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}$ ),  $3.03$  (d,  $J = 16.2 \text{ Hz}$ ,  $0.52 \times 1 \text{ H}$ ,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}$ ),  $3.14\text{--}3.24$  (m,  $0.52 \times 1 \text{ H}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ),  $3.24\text{--}3.52$  (m, 3 H,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ),  $3.55\text{--}3.68$  (m,  $0.48 \times 1 \text{ H}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ),  $3.75\text{--}3.85$  (m,  $0.48 \times 1 \text{ H}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ),  $4.47$  (dd,  $J = 13.5/3.5 \text{ Hz}$ ,  $0.52 \times 1 \text{ H}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ),  $7.07\text{--}7.29$  (m, 4 H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ) ppm. Rotamerenverhältnis: 52:48.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $18.9^\circ\text{C}$ , TMS):  $\delta = 17.8$  (q, 1 C, major,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $17.8$  (q, 1 C, minor,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $17.9$  (q, 1 C, major,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $18.0$  (q, 1 C, minor,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $21.3$  (q, 1 C, major,  $\text{NCOCH}_3$ ),  $21.5$  (q, 1 C, minor,  $\text{NCOCH}_3$ ),  $29.4$  (t, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ),  $30.5$  (t, major,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ , major),  $32.9$  (d, 1 C, minor,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $34.2$  (d, 1 C, major,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $38.40$  (t, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ),  $39.6$  (t, 1 C, minor,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ),  $39.7$  (t, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ),  $40.2$  (t, 1 C, major, 1 C,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ),  $42.0$  (t, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ),  $45.5$  (t, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ),  $46.0$  (s, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ),  $46.4$  (s, 1 C, major  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ),  $47.4$  (d, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ),  $48.3$  (d, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ),  $123.1$  (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $123.9$  (d, 1 C, minor  $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $124.5$  (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $125.0$  (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.5$  (d, 1 C, minor  $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.6$  (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $126.8$  (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $127.2$  (d, 1 C, minor  $\text{C}_{\text{ar}}$ ),  $142.0$  (s, 1 C, major  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ , C8a),  $143.0$  (s, 1 C, minor,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ , C8a),  $143.3$  (s, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$ , C4b),  $143.8$  (s, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHC}_{\text{ar}}$ , C4b),  $169.6$  (s, 1 C, minor,  $\text{COCH}_3$ ),  $169.8$  (s, 1 C, major  $\text{COCH}_3$ ) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}$ ) = 257.38. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 258 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 214 (3). HRMS (EI, 70 eV):  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}$ , 257.1780; gef. 257.1779.

***rac*-1-(9a-Phenyl-1,2,4,4a,9,9a-hexahydro-3-azafluoren-3-yl)ethanon (*rac*-84d)*****rac*-84d**

Nach **AAV 6** ausgehend von ***rac*-83d** (49.7 mg, 0.172 mmol), gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.68 mL) und NaBH<sub>4</sub> (10.2 mg, 0.270 mmol), gelöst in TFA (3.08 g, 27.0 mmol, 2.1 mL). Reaktionszeit 3 h bei RT. Nach Reinigung durch SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2 und 7:3) wurde ein farbloses Öl erhalten.

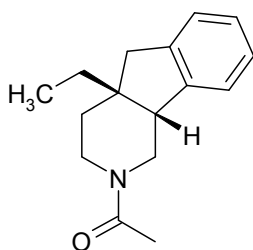
***rac*-84d**: 35.7 mg (71%). Farbloses Öl. DC: *R*<sub>f</sub> = 0.16 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3448, 3021, 2869, 1643, 1445, 1253, 1227, 1029, 958, 764 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 22 °C, TMS):  $\delta$  = 1.78–1.90 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.92 (s, 0.61 × 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.06 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.16 (s, 0.39 × 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.75 (ddd, *J* = 13.7/11.2/2.9 Hz, 0.39 × 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.03 (ddd, *J* = 13.3/11.9/2.8 Hz, 0.61 × 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.08–3.20 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3.37–3.50 (m, 0.61 × 2 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.70–3.91 (m, 0.39 × 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.07–4.15 (m, 0.39 × 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.18 (dt, *J* = 13.2/1.8 Hz, 0.39 × 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.86 (ddd, *J* = 14.0/3.4/1.4 Hz, 0.61 × 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 7.14–7.29 (m, 4 H, H<sub>ar.</sub>), 7.34–7.49 (m, 5 H, H<sub>ar.</sub>) ppm. Rotamerenverhältnis: 61:39. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 22 °C, TMS):  $\delta$  = 21.3 (q, 1 C, major, COCH<sub>3</sub>), 21.4 (q, 1 C, minor, COCH<sub>3</sub>), 33.7 (t, 1 C, minor, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 34.5 (t, 1 C, major, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 38.3 (t, 1 C, minor, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 39.6 (t, 1 C, major, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 43.1 (t, 1 C, major, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 45.2 (t, 1 C, minor, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 47.6 (d, 1 C, major, NCH<sub>2</sub>CHC), 47.9 (t, 1 C, minor, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 48.2 (t, 1 C, major, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 48.7 (d, 1 C, minor, NCH<sub>2</sub>CHC), 48.7 (s, 1 C, minor, NCH<sub>2</sub>CHC), 49.0 (s, 1 C, major, NCH<sub>2</sub>CHC), 122.9 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 123.9 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 124.7 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 125.4 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 126.3 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 126.4 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 126.6 (d, 2 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 126.7 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 126.7 (d, 2 C, major, C<sub>ar.</sub>), 126.9 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 127.0 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 127.4 (d, 1 C,

major, C<sub>ar.</sub>), 128.6 (d, 2 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 128.6 (d, 2 C, major, C<sub>ar.</sub>), 141.0 (s, 1 C, major, C8b), 141.9 (s, 1 C, minor, C8b), 142.6 (s, 1 C, minor, C4b), 143.1 (s, 1 C, major, C4b), 145.9 (s, 1 C, major, Ph), 146.5 (s, 1 C, minor, Ph), 169.1 (s, 1 C, minor, COCH<sub>3</sub>), 169.3 (s, 1 C, major, COCH<sub>3</sub>) ppm. M (C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO) = 291.40. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>) *m/z* (%): 292 (100) [M+H]<sup>+</sup>. HRMS (EI, 70 eV): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO, 291.1623; gef. 291.1621.

***rac*-1-(9a-Ethyl-1,2,4a,9,9a-hexahydro-3-azafluoren-3-yl)ethanon (*rac*-84e)**



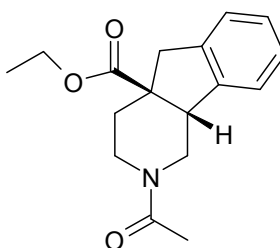
***rac*-84e**

Nach **AAV 7** ausgehend von ***rac*-83e** (25.4 mg, 0.105 mmol), gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.53 mL) und NaBH<sub>4</sub> (7.94 mg, 0.210 mmol), gelöst in TFA (2.39 g, 21.0 mmol, 1.6 mL). Reaktionszeit 3 h bei RT. Nach Reinigung durch SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2 und 7:3) wurde ein farbloses Öl erhalten.

***rac*-84e**: 18.8 mg (74%). Farbloses Öl. DC: *R*<sub>f</sub> = 0.21 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2961, 2922, 2854, 1643, 1583, 1431, 1377, 1300, 1249, 1030, 954 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 16.8 °C, TMS):  $\delta$  = 0.90–0.97 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.40–1.81 (m, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.96 (s, 0.55 × 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 0.45 × 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.60–2.90 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.95 (t, *J* = 4.5 Hz, 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.18–3.43 (m, 0.45 × 1 H, 0.55 × 3 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.61 (dd, *J* = 14.0/4.7 Hz, 0.45 × 1 H, 0.55 × 3 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.70–3.81 (m, 0.45 × 2 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.37 (dd, *J* = 14.2/4.8 Hz, 0.55 × 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 7.12–7.33 (m, 4 H, H<sub>ar.</sub>) ppm. Rotamerenverhältnis: 55:45. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 19.2 °C, TMS):  $\delta$  = 8.9 (q, 1 C, minor, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 9.0 (q, 1 C, major, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.3 (q, 1 C, major, COCH<sub>3</sub>), 21.5 (q, 1 C, minor, COCH<sub>3</sub>), 29.8 (t, 1 C, major, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 30.0 (t, 1 C, minor, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 30.7 (t, 1 C, major, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 30.8 (t, 1 C, minor, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 38.2 (t, 1 C, minor, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 39.6 (t, 1 C, major,

NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 42.2 (t, 1 C, minor, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 42.6 (t, 1 C, major, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 44.1 (s, 1 C, minor, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 44.4 (s, 1 C, major, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 45.5 (t, 1 C, minor + major, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 49.6 (d, 1 C, major, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 50.2 (d, 1 C, minor, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 123.2 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 124.0 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 124.9 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 125.5 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 126.4 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 126.5 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 126.8 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 127.2 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 141.9 (s, 1 C, major, C8a), 142.7 (s, 1 C, minor, C8a), 143.2 (s, 1 C, major, C4b), 143.7 (s, 1 C, minor, C4b), 169.2 (s, 1 C, minor COCH<sub>3</sub>), 169.3 (s, 1 C, major COCH<sub>3</sub>) ppm. M (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO) = 243.35. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>) *m/z* (%): 244 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 243 (3). HRMS (EI, 70 eV): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO, 243.1623; gef. 243.1623.

***rac*-3-Acetyl-1,2,3,4,4a,9-hexahydro-3-azafluoren-9a-carbonsäureethylester (*rac*-84f)**



***rac*-84f**

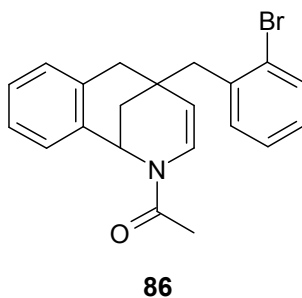
Nach **AAV 7** ausgehend von ***rac*-83f** (21.7 mg, 0.076 mmol), gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.38 mL) und NaBH<sub>4</sub> (5.75 mg, 0.152 mmol), gelöst in TFA (1.73 g, 15.2 mmol, 1.17 mL). Reaktionszeit 3 h bei RT. Nach Reinigung durch SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3) wurde ein farbloses Öl erhalten.

***rac*-84f**: 13.9 mg (64%). Farbloses Öl. DC: *R*<sub>f</sub> = 0.22 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2923, 2852, 1721, 1638, 1438, 1365, 1299, 1256, 1197, 1064, 1024, 991 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 17.8 °C, TMS):  $\delta$  = 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.47–1.65 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.94 (s, 0.53 × 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.02–2.17 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.15 (s, 0.47 × 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.77–2.92 (m, 0.47 × 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3.18–3.40 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 0.53 ×

1 H,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ,  $0.53 \times 1$  H,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ , 3.49 (dt,  $J = 14.1/3.3$  Hz,  $0.53 \times 1$  H,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.70–3.80 (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ,  $0.47 \times 1$  H,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ), 4.07–4.13 (m,  $0.47 \times 1$  H,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ), 4.14–4.20 (m,  $0.47 \times 1$  H,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ), 4.24 (q,  $J = 7.1$  Hz,  $0.49 \times 2$  H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.25 (q,  $J = 7.1$  Hz,  $0.51 \times 2$  H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.88 (d,  $J = 14.0$  Hz,  $0.53 \times 1$  H,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ), 7.07–7.39 (m, 4 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ) ppm. Rotamerenverhältnis: 53:47.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 19.6 °C, TMS):  $\delta = 14.3$  (q, 1 C, minor,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14.3 (q, 1 C, major,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 21.3 (q, 1 C, major,  $\text{COCH}_3$ ), 21.4 (q, 1 C, minor,  $\text{COCH}_3$ ), 30.1 (t, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ), 30.4 (t, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ), 38.6 (t, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ), 39.3 (t, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ), 42.6 (t, 1 C, minor,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 43.1 (t, 1 C, major,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 43.5 (t, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ), 44.8 (t, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ), 46.8 (d, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ), 47.0 (d, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ), 51.4 (s, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ), 51.5 (s, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}_2$ ), 61.1 (t, 1 C, major,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 61.1 (t, 1 C, minor,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 122.9 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 124.0 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 124.8 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 125.4 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 126.9 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 127.1 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 127.2 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 127.6 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 140.1 (s, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 140.8 (s, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 141.4 (s, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 141.7 (s, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 169.1 (s, 1 C, minor,  $\text{COCH}_3$ ), 169.2 (s, 1 C, major,  $\text{COCH}_3$ ), 175.6 (s, 1 C, major,  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ), 175.7 (s, 1 C, minor,  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ ) = 287.36. MS ( $\text{ESI}^+$ ): 597 ( $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ ), 575 ( $2 \text{ M}^+$ ), 288 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ). HRMS (EI, 70 eV):  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ , 287.1521; gef. 287.1522.



**1-[5-(2-Brombenzyl)-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-3-en-2-yl]ethanon (86)**

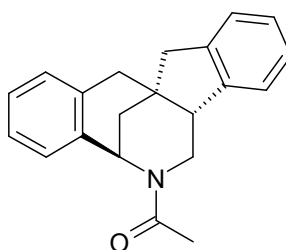


Nach **AAV 8** aus **97a** (200 mg, 0.523 mmol) gelöst in Dioxan · HCl (28.8 mmol, 7.19 mL, 4 M). Reaktionszeit 24 h bei RT. Die Reaktion wurde mit Phosphatpuffer pH 7 (30 mL) gestoppt und die Mischung wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL) extrahiert. Nach Reinigung durch SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 9:1 und 8:2) wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**86:** 190 mg (95%). Farbloser Feststoff, Smp.: 124 °C. DC:  $R_f$  = 0.19 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Pentan/EtOAc = 8:2). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3060, 3020, 1920, 1665, 1632, 1438, 1416, 1375, 1346, 1256, 1023, 960 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 21.6 °C, TMS):  $\delta$  = 1.92 (dd,  $J$  = 12.7/2.3 Hz, 1 H, NCHCH<sub>2</sub>CCH=CH), 2.00 (ddd,  $J$  = 12.7/3.4/2.3 Hz, 1 H, NCHCH<sub>2</sub>CCH=CH), 2.08 (s, 0.97 × 3 H, NCOCH<sub>3</sub>), 2.46 (s, 0.03 × 3 H, NCOCH<sub>3</sub>), 2.87 (dd,  $J$  = 16.5/1.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.98 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3.05 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 3.14 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 4.96 (dd,  $J$  = 8.3/2.1 Hz, 0.97 × 1 H, NCHCH<sub>2</sub>CCH=CH), 5.07 (dd,  $J$  = 8.5/2.0 Hz, 0.05 × 1 H, NCHCH<sub>2</sub>CCH=CH), 5.15 (t,  $J$  = 2.98 Hz, 0.05 × 1 H, NCHCH<sub>2</sub>CCH=CH), 5.99 (t,  $J$  = 2.7 Hz, 0.97 × 1 H, NCHCH<sub>2</sub>CCH=CH), 6.40 (dd,  $J$  = 8.3/0.9 Hz, 1 H, NCHCH<sub>2</sub>CCH=CH), 7.05–7.20 (m, 5 H, H<sub>ar.</sub>), 7.24–7.30 (m, 1 H, H<sub>ar.</sub>), 7.49 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H, CBrCHCHCHCHC), 7.59 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1 H, CBrCHCHCHCHC) ppm. Rotamerenverhältnis: 97:03. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 18.2 °C, TMS):<sup>131</sup>  $\delta$  = 21.6 (q, 1 C, NCOCH<sub>3</sub>), 33.3 (t, 1 C, NCHCH<sub>2</sub>CCH=CH), 35.6 (s, 1 C, NCHCH<sub>2</sub>CCH=CH), 41.9 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 45.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 47.0 (d, 1 C, NCHCH<sub>2</sub>CCH=CH), 115.1 (d, 1 C, NCHCH<sub>2</sub>CCH=CH), 124.2 (d, 1 C, NCHCH<sub>2</sub>CCH=CH), 126.2 (s, 1 C, CBr), 126.5 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 127.0 (d, 1 C, CBrCHCHCHCHC), 127.6 (d, 1 C, CBrCHCHCHCHC), 128.2 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 128.7 (d, 1 C, CCHCHCHCHC(CH<sub>2</sub>)), 129.8 (d, 1 C, CCHCHCHCHC(CH<sub>2</sub>)), 132.3 (d, 1 C, CBrCHCHCHCHC), 133.2 (d, 1 C, CBrCHCHCHCHC), 135.5 (s, 1 C, CCHCHCHCHC(CH<sub>2</sub>)), 135.8 (s, 1 C,

CCHCHCHCHC(CH<sub>2</sub>)), 137.1 (s, 1 C, CBrCHCHCHCHC), 167.3 (s, 1 C, NCOCH<sub>3</sub>) ppm. M (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrNO) = 382.30. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>) *m/z* (%): 382 (100, M<sup>+</sup>), 302 (11), 260 (3). HRMS (EI, 70 eV): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrNO, 381.0728; gef. 381.0758. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrNO (382.30): ber. C 65.98, H 5.27, N 3.66; gef. C 65.95, H 5.27, N 3.62.

**1-((1R,4S,7S)-6-aza-3,8(1,2)dibenzenatricyclo[5.2.1.0<sup>1,4</sup>]decaphan-6-yl)ethanon  
(*rac*-87)**

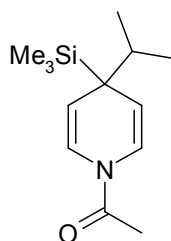


***rac*-87**

Die Verbindung ***rac*-83a** (75.0 mg, 0.247 mmol) wurde in Dioxan · HCl (13.6 mmol, 3.4 mL) gelöst und mit AcCl (77.6 mg, 0.989 mmol, 70.5 mL) versetzt. Reaktionszeit 35 h bei 100 °C. Die Reaktion wurde mit Phosphatpuffer pH 7 (15 mL) gestoppt und die Mischung wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL) extrahiert. Nach Reinigung durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2 und 7:3) sowie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/EtOAc = 8:2) wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

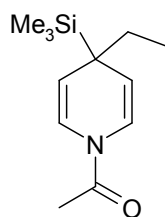
***rac*-87**: 13.6 mg (18%). Farbloser Feststoff, Smp.: 124 °C (aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). DC: *R*<sub>f</sub> = 0.25 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2925, 1636, 1421, 1251, 988, 1025, 745 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 19.1 °C, TMS):  $\delta$  = 1.67–1.75 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH), 1.76–1.86 (m, 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH), 2.12 (s, 0.70 × 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.22 (s, 0.30 × 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.58–2.67 (m, 0.30 × 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 0.30 × 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH), 2.73 (d, *J* = 15.5 Hz, 0.70 × 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.95–3.05 (m, 0.70 × 2 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 0.30 × 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH), 3.08 (dd, 17.0/1.6 Hz, 0.30 × 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.15–3.28 (0.70 × 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 0.30 × 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 0.70 × 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH), 3.94 (dd, *J* = 13.9/2.7 Hz, 0.70 × 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH), 4.90 (t, *J* = 0.3 Hz, 0.30 × 1 H, NCH<sub>2</sub>CHCCH<sub>2</sub>CH), 4.98 (d, *J* =

14.4 Hz,  $0.30 \times 1$  H,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}$ ), 5.89 (t,  $J = 0.3$  Hz,  $0.70 \times 1$  H,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}$ ), 7.06–7.46 (m, 8 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ) ppm. Rotamerenverhältnis: 70:30.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 21.9 °C, TMS):  $\delta = 21.9$  (q, 1 C, minor,  $\text{COCH}_3$ ), 22.1 (q, 1 C, major,  $\text{COCH}_3$ ), 33.0 (t, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}$ ), 33.6 (t, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}$ ), 35.0 (t, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}$ ), 40.2 (t, 1 C, minor,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 40.9 (t, 1 C, major,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 41.2 (t, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}$ ), 41.7 (s, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}$ ), 42.3 (s, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}$ ), 45.3 (t, 1 C, minor,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 45.5 (t, 1 C, major,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 47.2 (d, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}$ ), 49.6 (d, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}$ ), 49.8 (d, 1 C, major,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}$ ), 53.3 (d, 1 C, minor,  $\text{NCH}_2\text{CHCCH}_2\text{CH}$ ), 122.4 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 123.2 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 125.0 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 125.6 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 126. (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 126.6 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 126.6 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 126.7 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 126.9 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 127.3 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 127.7 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 128.2 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 128.6 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 128.9 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 129.0 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 130.0 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 134.4 (s, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$  azocin Teil), 135.7 (s, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$  azocin Teil), 137.2 (s, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$  azocin Teil), 137.6 (s, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$  azocin Teil), 141.5 (s, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$  inden Teil), 142.2 (s, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$  inden Teil), 143.0 (s, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$  inden Teil), 143.6 (s, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$  inden Teil), 168.1 (s, 1 C, minor,  $\text{COCH}_3$ ), 168.8 (s, 1 C, major,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}$ ) = 303.41. MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ : 304 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ). HRMS (EI, 70 eV):  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}$  303.1623; gef. 303.1619.

**1-(4-Isopropyl-4-trimethylsilyl-1,4-dihydropyridin-1-yl)ethanon (89a)****89a**

Nach **AAV 4** aus **53a** (74.4 mg, 0.212 mmol), gelöst in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.8 mL) und Acetylchlorid (33.3 mg, 0.424 mmol, 30.0  $\mu\text{L}$ ). Nach 1.5 h Abbruch mit PP (3.0 mL) und Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 x 10 mL). Nach Reinigung durch SC ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 8:2) wurde ein farbloses Öl erhalten.

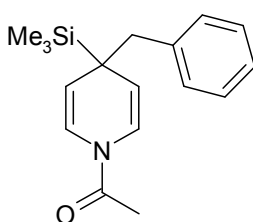
**89a:** 41.0 mg (81%). Farbloses Öl. DC:  $R_f$  = 0.23 ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 8:2). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2958, 2877, 1666, 1612, 1413, 1376, 1330, 1248, 1216, 1168, 1123, 997, 944, 907, 837  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 21.4 °C, TMS):  $\delta$  = 0.04 (s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.93 (d,  $J$  = 4 Hz, 6 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.71 (sept,  $J$  = 4 Hz, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.12 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 4.65 (dd,  $J$  = 8/4 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 4.75 (dd,  $J$  = 8/4 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 6.43 (dd,  $J$  = 8/4 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 7.06 (dd,  $J$  = 8/4 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 23.2 °C, TMS):  $\delta$  = -2.8 (q, 3 C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.9 (q, 2 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.5 (q, 1 C,  $\text{COCH}_3$ ), 34.0 (d, 1 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.9 (s, 1 C,  $(\text{NCH}=\text{CH})_2\text{C}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ), 112.9 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 113.1 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 121.3 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 127.9 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 165.4 (s, 1 C,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NOSi}$ ) = 237.42. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 238 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 222 (2), 122 (12). HRMS (EI, 70 eV):  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NOSi}$ , 237.1549; gef. 237.1538.  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NOSi}$  (237.42): ber. C 68.30, H 11.75, N 3.98; gef. C 68.24, H 12.61, N 3.68.

**1-(4-Ethyl-4-trimethylsilyl-pyridin-1(4*H*)-yl)ethanon (89b)****89b**

Nach **AAV 5** wurde **53b** (100 mg, 0.661 mmol), TIPSOTf (**25**) (203 mg, 0.661 mmol, 0.178 mL), in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.64 mL) und Diethylmagnesium (0.6 M, 1.32 mmol in THF) 16 h bei -78 °C gerührt. Nach 4 h Rühren wurde auf Phosphatpuffer (20 mL) gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) extrahiert. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde erneut in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL) gelöst und mit AcCl (57.1 mg, 0.727 mmol, 51.9 mL) bei RT 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Es wurden 257 mg eines gelben Öls erhalten. Dieses wurde durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3)) gereinigt.

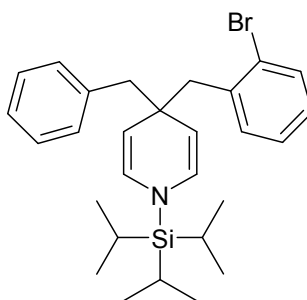
**89b**: 31.0 mg, (20%). Farbloses Öl. DC: *R*<sub>f</sub> = 0.17 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/Et<sub>2</sub>O = 9:1).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3441, 2960, 2892, 1671, 1613, 1441, 1376, 1247, 1213, 1055, 964, 838, 746, 689 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 400 MHz, 16.3 °C, TMS):  $\delta$  = 0.00 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (q, *J* = 7.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.08 (s, 3 H, NCOCH<sub>3</sub>), 4.56 (dd, *J* = 8.4/2.6 Hz, 1 H, NCH=CH), 4.66 (dd, *J* = 8.4/2.6 Hz, 1 H, NCH=CH), 6.46 (dd, *J* = 8.5/1.7 Hz, 1 H, NCH=CH), 7.01 (dd, *J* = 8.5/1.7 Hz, 1 H, NCH=CH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 100 MHz, 18.4 °C, TMS):  $\delta$  = -5.0 (q, 3 C, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 10.8 (q, 1 C, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.6 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>C=O), 28.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 33.3 (s, 1 C, C(Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)), 113.6 (d, 1 C, NCH=CH), 114.1 (d, 1 C, NCH=CH), 121.7 (d, 1 C, NCH=CH), 123.6 (d, 1 C, NCH=CH), 165.3 (s, 1 C, CH<sub>3</sub>C=O) ppm. *M* (C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NOSi) = 223.14. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>) *m/z* (%): 224 (50, [M+H]<sup>+</sup>), 182 (45), 159 (40), 137 (32), 127 (36), 125 (93). HRMS (EI, 70 eV): *M*<sup>+</sup> ber. für C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NOSi, 223.13925 gef. 223.14080. C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NOSi (223.14): ber. C 64.52, H 9.48, N 6.27; gef. C 64.21, H 9.24, N 6.36.

**1-(4-Benzyl-4-trimethylsilyl-pyridin-1(4*H*)-yl)ethanon (89c)****89c**

Nach **AAV 4** aus **53c** (35.0 mg, 0.088 mmol), gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.35 mL) und Acetylchlorid (13.8 mg, 0.176 mmol, 12.6  $\mu$ L). Nach 1.5 h Abbruch mit Phosphatpuffer pH 7 (5.0 mL) und Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). Nach Reinigung durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8.5:1.5) wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**89c:** 18.5 mg (74%). Farbloser Feststoff, Smp.: 128 °C. DC:  $R_f$  = 0.19 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3082, 3060, 2956, 2931, 1661, 1631, 1411, 1375, 1309, 1247, 951, 838 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 16.5 °C, TMS):  $\delta$  = 0.10 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.71 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), .69 (dd,  $J$  = 8.4/2.6 Hz, 1 H, NCH=CH), 4.83 (dd,  $J$  = 8.4/2.6 Hz, 1 H, NCH=CH), 6.25 (dd,  $J$  = 8.4/1.6 Hz, 1 H, NCH=CH), 6.90 (dd,  $J$  = 8.4/1.6 Hz, 1 H, NCH=CH), 7.05–7.14 (m, 2 H, C<sub>ar.,ortho</sub>), 7.19 (m, 1 H, C<sub>ar.,para</sub>), 7.22–7.32 (m, 2 H, C<sub>ar.,meta</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 18.1 °C, TMS):  $\delta$  = -5.0 (q, 3 C, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.3 (q, 1 C, COCH<sub>3</sub>), 34.3 (s, 1 C, (NCH=CH)<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>Ph)(Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 41.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 113.7 (d, 1 C, NCH=CH), 114.1 (d, 1 C, NCH=CH), 121.0 (d, 1 C, NCH=CH), 122.6 (d, 1 C, NCH=CH), 126.1 (d, 1 C, C<sub>ar.,para</sub>), 127.8 (d, 2 C, C<sub>ar.,meta</sub>), 129.9 (d, 2 C, C<sub>ar.,ortho</sub>), 139.0 (s, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 165.0 (s, 1 C, COCH<sub>3</sub>) ppm. M (C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NOSi) = 285.46. MS (FAB, 3-NBA)  $m/z$  (%): 286 (100, [M+H]<sup>+</sup>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> ber. für C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>NOSi, 286.1627; gef. 286.1621.

**4-Benzyl-4-(2-brombenzyl)-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (96a)****96a**

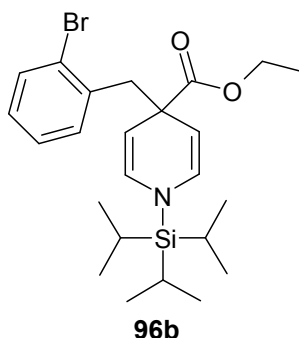
**A:** Nach **AAV 3** aus 4-Benzylpyridin (**93**) (212 mg, 1.25 mmol), TIPSOtF (**25**) (383 mg, 1.25 mmol) und 2-Brombenzylmagnesiumbromid (**99**) (12.5 mL, 0.4 M in Et<sub>2</sub>O) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL). Nach Zugabe des Grignardreagenzes wurde der Ansatz 16 h bei -78 °C gerührt und kalt auf Phosphatpuffer pH 7 (20 mL) gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde der Ansatz in zwei gleich große Volumina aufgeteilt und das Lösungsmittel jeweils im Vakuum entfernt. Ein Aliquot des Rohproduktes wurde durch SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Pentan) gereinigt und aus Methanol umkristallisiert. Das andere Aliquot wurde nach **AAV 4** durch Acylierung mit Acetylchlorid (54.0 mg, 0.688 mmol, 49.1 µL) in das Amid überführt, und durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3) gereinigt. Das farblose Öl (70.3 mg, 15%) war identisch mit dem Produkt **97a**.

**96a:** 39.9 mg, (8.3%). Farblose Kristalle, Smp.: 69 °C, (aus Methanol). DC: *R*<sub>f</sub> = 0.56 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Heptan). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3060, 3028, 2945, 2866, 1729, 1672, 1602, 1468, 1290, 1114, 1043, 972, 882 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 400 MHz, 16.3 °C, TMS):  $\delta$  = 0.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 18 H, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 1.02 (sept, *J* = 7.5 Hz, 3 H, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2.75 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.85 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, NCH=CH), 5.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, NCH=CH), 6.97 (dd, *J* = 7.6/1.6 Hz, 1 H, CBrCCHCHCHCH), 7.10–7.23 (m, 6 H, H<sub>ar.</sub>), 7.33 (dd, *J* = 7.6/1.6 Hz, 1 H, CBrCCHCHCHCH), 7.47 (dd, 8.0/1.3 Hz, 1 H, CBrCCHCHCHCH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 100 MHz, 18.1 °C, TMS):  $\delta$  = 11.5 (d, 3 C, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 17.7 (q, 6 C, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 43.2 (s, 1 C, C(CH<sub>2</sub>Ph)(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br)), 49.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 52.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 105.6 (d, 2 C, NCH=CH), 125.9 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 126.7 (s, 1 C, CBr), 126.8 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 127.5 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 127.7 (d, 2 C, C<sub>ar.</sub>), 129.5 (d, 2 C, NCH=CH), 131.4 (d, 2 C, C<sub>ar,ortho</sub>), 132.4 (d, 1 C, CBrCCHCHCHCH), 133.5 (d, 1 C, CBrCCHCHCHCH), 139.7 (s, 1 C,

CH<sub>2</sub>Ph), 140.0 (s, 1 C, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br) ppm. M (C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>BrNSi) = 496.61. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>) *m/z* (%): 326 (64), 404 (39), 406 (42), 496 (99), 497 (34), 498 (100, [M+H]<sup>+</sup>, <sup>81</sup>Br). HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> ber. für C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>NBrSi, 496.20352; gef. 496.2027.

**B:** Nach **AAV 3** aus 4-(2-Brombenzyl)pyridin (**80**) (112 mg, 0.451 mmol), TIPSOTf (**25**) (138 mg, 0.451 mmol, 0.12 mL) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.8 mL) und Bn<sub>2</sub>Mg (2.26 mL, 0.5 M in THF). Nach 16 h Rühren bei -78 °C wurde die Reaktion mit Phosphatpuffer pH 7 abgebrochen (10 mL) und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL) extrahiert. Nach dreimaliger Reinigung durch SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Pentan) wurde **96a** (155 mg, 69%) als farbloser Feststoff erhalten.

#### 4-(2-Brombenzyl)-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin-4-carbosäureethylester (**96b**)



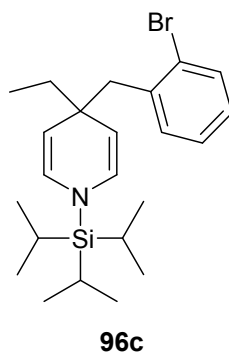
Nach **AAV 3** aus Ethylisonicotinat (**104**) (202 mg, 1.40 mmol), TIPSOTf (**25**) (429 mg, 1.40 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.6 mL) und Bis(2-brombenzyl)magnesium (**95**) (14.0 mL, 0.2 M in Et<sub>2</sub>O). Nach 18 h Rühren bei -78 °C, wurde die Reaktionsmischung kalt auf Phosphatpuffer pH 7 (50 mL) gegossen mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL) extrahiert. Nach Reinigung durch SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 96:4) wurden gelbe Kristalle erhalten.

**96b:** 205 mg (31%). Gelbe Kristalle, Smp.: 55 °C. DC: *R<sub>f</sub>* = 0.39 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 96:4). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3062, 2946, 2892, 2867, 1728, 1671, 1601, 1469, 1440, 1295, 1230, 1219, 1097, 1039, 973, 882, 741 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 17.4 °C, TMS):  $\delta$  = 0.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 18 H, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.07–1.19 (m, 3 H, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.07 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, NCH=CH), 5.98 (d, *J* = 8.3 Hz,



2 H, NCH=CH), 6.99 (td,  $J = 7.8/1.7$  Hz, 1 H, CCB $\text{rCHCHCHCH}$ ), 7.14 (td,  $J = 7.5/1.1$  Hz, 1 H, CCB $\text{rCHCHCHCH}$ ), 7.22 (dd,  $J = 7.6/1.5$  Hz, 1 H, CCB $\text{rCHCHCHCH}$ ), 7.49 (dd,  $J = 7.9/0.9$  Hz, 1 H, CCB $\text{rCHCHCHCH}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 19.1 °C, TMS):  $\delta = 11.2$  (d, 3 C, SiCH(CH $_3$ ) $_2$ ), 14.2 (q, 1 C, CH $_2$ CH $_3$ ), 17.7 (q, 6 C, SiCH(CH $_3$ ) $_2$ ), 47.0 (t, 1 C, CH $_2$ C $_6$ H $_4$ Br), 48.0 (s 1 C, (NCH=CH) $_2$ C(CO $_2$ Et)(CH $_2$ C $_6$ H $_4$ Br), 60.8 (t, 1 C, CH $_2$ CH $_3$ ), 100.6 (d, 2 C, NCH=CH), 126.4 (s 1 C, CBr), 126.6 (d, 1 C, C $_{\text{ar}}$ ), 127.6 (d, 1 C, C $_{\text{ar}}$ ), 129.6 (d, 2 C, NCH=CH), 132.4 (d, 1 C, C $_{\text{ar}}$ ), 132.7 (d, 1 C, C $_{\text{ar}}$ ), 137.3 (s 1 C, C $_6$ H $_4$ Br), 175.5 (s 1 C, CO $_2$ Et) ppm.  $M$  (C $_{24}$ H $_{36}$ NO $_2$ SiBr) = 478.55. MS (CI, CH $_5^+$ )  $m/z$  (%): 480 (100, [M+H] $^+$ ), 481 (19), 479 (34), 478 (94), 152 (5), 147 (6). HRMS (ESI $^+$ ): [M+H] $^+$  ber. für C $_{24}$ H $_{37}$ NO $_2$ BrSi, 478.1777; gef. 478.1776.

#### 4-(2-Brombenzyl)-4-ethyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (96c)



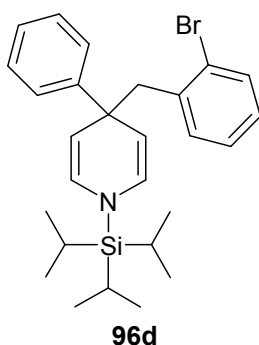
**A:** Nach **AAV 3** aus 4-(2-Brombenzyl)pyridin (**80**) (120 mg, 0.484 mmol), TIPSOTf (**25**) (148 mg, 0.484 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.9 mL) und  $\text{Et}_2\text{Mg}$  (1.9 mL, 0.5 M in THF). Nach 16 h Rühren bei -78 °C wurde die Reaktion mit Phosphatpuffer pH 7 abgebrochen (10 mL) und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30 mL) extrahiert. Nach Reinigung durch SC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $n$ -Pentan) wurde ein farbloses Öl erhalten.

**96c:** 109 mg (56%). Farbloses Öl. DC:  $R_f = 0.77$  ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $n$ -Pentan). IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3406, 2946, 2867, 1671, 1603, 1464, 1289, 1060, 978, 882\text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 500 MHz, 19.2 °C, TMS):  $\delta = 0.90$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H, CH $_2$ CH $_3$ ), 0.94 (d,  $J = 7.4$  Hz, 18 H, SiCH(CH $_3$ ) $_2$ ), 1.13 (sept,  $J = 7.4$  Hz, 3 H, SiCH(CH $_3$ ) $_2$ ), 1.34 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2 H, CH $_2$ CH $_3$ ), 2.71 (s, 2 H, CH $_2$ C $_6$ H $_4$ Br), 4.17 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H, NCH=CH), 5.95 (d,  $J =$

8.3 Hz, 2 H,  $\text{NCH=CH}$ ), 6.97 (td,  $J = 8.0/1.3$  Hz, 1 H,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ), 7.15 (td,  $J = 7.5/1.3$  Hz, 1 H,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ), 7.33 (dd,  $J = 7.5/1.3$  Hz, 1 H,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ), 7.47 (dd,  $J = 8.0/1.3$  Hz, 1 H,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 500 MHz, 19.8 °C, TMS):  $\delta = 10.6$  (q, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 11.8 (d, 3 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.0 (q, 6 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ ), 37.7 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 42.2 (s, 1 C,  $(\text{NC=CH})_2\text{C}(\text{Et})(\text{Bn})$ ), 50.3 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 105.4 (d, 2 C,  $\text{NC=CH}$ ), 126.8 (s, 1 C,  $\text{CRCBrCHCHCHCH}$ ), 126.9 (d, 1 C,  $\text{CRCBrCHCHCHCH}$ ), 127.5 (d, 1 C,  $\text{CRCBrCHCHCHCH}$ ), 130.0 (d, 2 C,  $\text{NC=CH}$ ), 132.6 (d, 1 C,  $\text{CRCBrCHCHCHCH}$ ), 133.6 (d, 1 C,  $\text{CRCBrCHCHCHCH}$ ), 140.1 (s, 1 C,  $\text{CRCBrCHCHCHCH}$ ) ppm.  $\text{M}(\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{BrNSi}) = 434.54$ . MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 434 (53,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 265 (24), 264 (100). HRMS (EI, 70 eV):  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{NSiBr}$ , 433.1800; gef. 433.1783.  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{NSiBr}$  (434.54): ber. C 63.57, H 8.35, N 3.22; C 63.49, H 8.26, N 3.27.

**B:** Nach **AAV 3** aus 4-Ethylpyridin (**105**) (86.8 mg, 0.810 mmol), TIPSOTf (**25**) (248 mg, 0.810 mmol, 0.22 mL) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.24 mL) und Bis(2-brombenzyl)magnesium **95** (7.0 mL, 0.23 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ ). Nach 16 h Rühren bei -78 °C wurde die Reaktion mit Phosphatpuffer pH 7 abgebrochen (10 mL) und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 25 mL) extrahiert. Nach Reinigung durch SC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , *n*-Pentan) wurde **96c** (28.2 mg, 8.0%) als farbloses Öl erhalten.

#### 4-(2-Brombenzyl)-4-phenyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (**96d**)

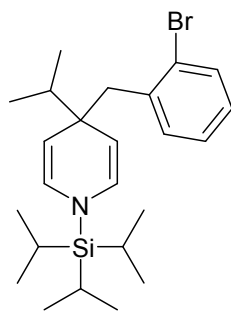


Nach **AAV 3** aus 4-Phenylpyridin (**17**) (194 mg, 1.25 mmol), TIPSOTf (**25**) (383 mg, 1.25 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) und Bis(2-brombenzyl)magnesium (**95**) (14.7 mL, 0.17 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ ). Nach 16 h Rühren bei -78 °C wurde die Reaktion mit Phosphatpuffer

pH 7 (30 mL) abgebrochen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL) extrahiert. Nach Reinigung durch SC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , *n*-Pentan) wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**96d:** 162 mg (27%). Farbloser Feststoff, Smp.: 92 °C.  $R_f$  = 0.72 ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , *n*-Pentane). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3058, 2959, 2863, 1669, 1600, 1465, 1293, 1032, 1018, 882, 741  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 16.9 °C, TMS):  $\delta$  = 0.91 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 18 H,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.12 (sept, 3 H,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.20 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 4.61 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 5.95 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 7.00 (td,  $J$  = 7.9/1.8 Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ), 7.12–7.22 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ), 7.31 (dd,  $J$  = 7.6/1.7 Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ), 7.34–7.40 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ), 7.47–7.55 (m, 3 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 16.9 °C, TMS):  $\delta$  = 11.7 (d, 3 C,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 18.0 (q, 6 C,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 45.2 (s, 1 C,  $(\text{NCH}=\text{CH})_2\text{C}(\text{Ph})(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4)$ ), 49.0 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 105.7 (d, 2 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 125.89 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 127.1 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar., ortho}}$ ), 127.1 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 127.2 (s, 1 C, CBr), 127.9 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 128.7 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar., meta}}$ ), 129.0 (d, 2 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 133.6 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 133.8 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 139.9 (s, 1 C, Ph), 153.0 (s, 1 C,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{BrNSi}$ ) = 482.58. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ ):  $m/z$  (%): 482 (100,  $[\text{M}]^+$ ), 354 (12), 351 (26), 312 (79), 272 (45), 261 (25), 259 (28), 195 (74), 170 (25). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. für  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NSiBr}$ , 482.1879; gef. 482.1865.

#### 4-(2-Brombenzyl)-4-isopropyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (96g)



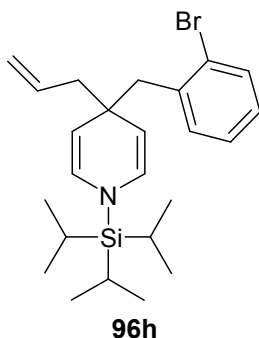
**96g**

Nach **AAV 3** aus 4-(2-Brombenzyl)pyridin (**80**) (159 mg, 0.641 mmol), TIPSOTf (**25**) (196 mg, 0.641 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.56 mL) und  $i\text{Pr}_2\text{Mg}$  (2.56 mL, 0.5 M in THF). Nach 16 h Rühren bei -78 °C wurde mit Phosphatpuffer pH 7 (20 mL) abgebrochen und mit

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 40 mL) extrahiert. Nach Reinigung durch SC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , *n*-Pentan) wurde ein farbloses Öl erhalten

**96g**: 211 mg (73%). Farbloses Öl, DC:  $R_f = 0.77$  ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , *n*-Pentan). IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3051, 2947, 2866, 1701, 1670, 1606, 1466, 1439, 1382, 1292, 1114, 1090, 1022, 1003, 882, 740 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 18.0 °C, TMS):  $\delta = 0.90$  (d,  $J = 7.4$  Hz, 18 H,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.97 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6 H,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.09 (sept,  $J = 7.4$  Hz, 3 H,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.50 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1 H,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.75 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 4.23 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 5.88 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 6.94 (td,  $J = 7.7/1.8$  Hz, 1 H,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ), 7.13 (td,  $J = 7.6/1.1$  Hz, 1 H,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ), 7.31 (dd,  $J = 7.7/1.6$  Hz, 1 H,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ), 7.45 (dd,  $J = 8.0/1.0$  Hz, 1 H,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 17.8 °C, TMS):  $\delta = 11.6$  (d, 3 C,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 17.8 (q, 6 C,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 18.2 (q, 2 C,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 40.3 (d, 1 C,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 44.8 (s, 1 C,  $(\text{NCH}=\text{CH})_2\text{C}(\text{C}_3\text{H}_7)(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br})$ ), 47.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 103.7 (d, 2 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 126.8 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 126.9 (s, 1 C, CBr), 127.2 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 129.8 (d, 2 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 132.2 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 133.5 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 141.1 (s, 1 C,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NSiBr}$ ) = 448.57. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 450 (98,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 406 (8), 368 (3), 278 (100). HRMS (EI, 70 eV):  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NSiBr}$ , 447.1957; gef. 447.1966.

#### 4-Allyl-4-(2-brombenzyl)-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (96h)

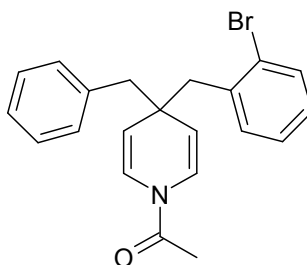


Nach **AAV 3** aus 4-(2-Brombenzyl)pyridin (**80**) (96.0 mg, 0.387 mmol), TIPSOTf (**25**) (119 mg, 0.387 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.6 mL) und  $\text{Allyl}_2\text{Mg}$  (1.55 mL, 0.5 M in THF). Nach 16 h Rühren bei -78 °C wurde mit Phosphatpuffer pH 7 (10 mL) abgebrochen

und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 15 mL) extrahiert. Nach Reinigung durch SC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , *n*-Pentan) wurde ein farbloses Öl erhalten.

**96h:** 19.0 mg (11%). Farbloses Öl. DC:  $R_f = 0.53$  ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , *n*-Pentan). IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3070, 3053, 2945, 2867, 1670, 1599, 1467, 1439, 1290, 1051, 972 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 19.3 °C, TMS):  $\delta = 0.93$  (d,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 18 H,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.10 (sept, 3 H,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.20 (dt,  $J = 7.2/1.2 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2$ ), 2.76 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.27 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 4.89–5.06 (m, 2 H,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2$ ), 5.90 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 5.96 (tdd, 1 H,  $J = 14.4/10.3/7.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2$ ), 6.97 (td,  $J = 7.8/1.7 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ), 7.15 (td,  $J = 7.5/1.2 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ), 7.32 (dd,  $J = 7.7/1.7 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ), 7.47 (dd,  $J = 7.8/1.3 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 18.6 °C, TMS):  $\delta = 11.7$  (d, 3 C,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_3$ ), 17.9 (q, 6 C,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_3$ ), 41.3 (s, 1 C,  $(\text{NCH}=\text{CH})_2\text{C}(\text{SiCH}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br})$ ), 49.4 (d, 1 C,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 50.6 (d, 1 C,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2$ ), 105.7 (d, 2 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 116.1 (d, 1 C,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2$ ), 126.7 (s, 1 C,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ), 126.9 (d, 1 C,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ), 127.5 (d, 1 C,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ), 129.6 (d, 2 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 132.5 (d, 1 C,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ), 133.5 (d, 1 C,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ), 137.0 (d, 1 C,  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2$ ), 39.8 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ). M ( $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NSi}$ ) = 446.55. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 449 (35), 448 (100  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 447 (35), 412 (12), 276 (92). HRMS (EI, 70 eV)  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{NSiBr}$ , 445.1800; gef. 445.1803.

#### 1-[4-Benzyl-4-(2-brombenzyl)-pyridin-1(4*H*)-yl]ethanon (97a)



**97a**

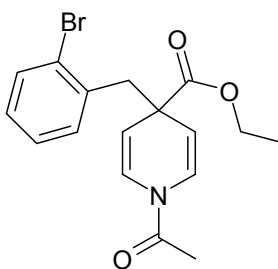
**A:** Nach **AAV 4** aus **96a** (77.9 mg, 0.157 mmol), gelöst in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.6 mL) und Acetylchlorid (24.6 mg, 0.314 mmol, 22.4  $\mu\text{L}$ ). Die Reaktion wurde 2 h bei RT

gerührt. Reaktionsabbruch durch Phosphatpuffer pH 7 (10 mL) und Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL). Nach Reinigung durch SC ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 8:2) wurde ein farbloses Öl erhalten.

**97a**: 57.2 mg (95%). Farbloses Öl. DC:  $R_f$  = 0.32 ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 7:3).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3384, 3060, 3027, 2922, 1806, 1672, 1625, 1442, 1375, 1312, 1021, 958  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 500 MHz, 22.3 °C, TMS):  $\delta$  = 1.89 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.86 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.94 (d, 1 H,  $J$  = 13.4 Hz,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 3.01 (d, 1 H,  $J$  = 13.4 Hz,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 4.90 (dd, 1 H,  $J$  = 8.5/2.6 Hz,  $\text{NCH=CH}$ ), 4.99 (dd, 1 H,  $J$  = 8.5/2.6 Hz,  $\text{NCH=CH}$ ), 6.35 (dd, 1 H,  $J$  = 8.5/1.3 Hz,  $\text{NCH=CH}$ ), 6.93 (dd, 1 H,  $J$  = 8.5/1.3 Hz,  $\text{NCH=CH}$ ), 7.02 (dd,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ), 7.15–7.17 (m, 3 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ , benzyl-ortho,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ), 7.18–7.21 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ , benzyl-para,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ), 7.23–7.26 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ , benzyl-meta), 7.50 (d, 1 H,  $J$  = 8.1 Hz,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 125 MHz, 22.3 °C, TMS):  $\delta$  = 21.5 (q, 1 C,  $\text{COCH}_3$ ), 43.5 (s, 1 C,  $(\text{NCH=CH})_2\text{C}(\text{CH}_2\text{Ph})(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br})$ ), 48.0 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 50.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 102.3 (s, 1 C, CBr), 113.3 (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 114.3 (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 122.2 (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 124.3 (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 126.7 (d, 1 C,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ), 127.1 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ , para), 128.2 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ , meta), 128.4 (s, 1 C,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ), 131.4 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ , ortho), 133.1 (d, 1 C,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ), 133.2 (d, 1 C,  $\text{CCBrCHCHCHCH}$ ), 138.1 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 138.3 (s, 1 C,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 166.2 (s, 1 C, NCO) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrNO}$ ) = 382.30. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 384 (93,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 382 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 292 (24), 290 (27), 212 (54), 170 (41). HRMS (ESI $^+$ ):  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrNO}$ , 382.08066; gef. 382.08011.  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrNO}$  (382.30): C 65.98, H 5.27, N 3.66; gef. C 65.68, H 5.34, N 3.56.

**B**: Nach **AAV 5** aus 4-Benzylpyridin (**93**) (212 mg, 1.25 mmol), TIPSOTf (**25**) (383 mg, 1.25 mmol, 0.34 mL) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) und Bis(2-brombenzyl)magnesium (**95**) (12.5 mL, 2.50 mmol, 0.2 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ ). Nach 16 h Rühren bei -78 °C, wurde die Reaktionsmischung kalt auf Phosphatpuffer pH 7 gegossen (30 mL) und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL) gelöst und mit Acetylchlorid (108 mg, 1.38 mmol, 0.10 mL) versetzt. Reaktionszeit 1.5 h bei RT. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. SC ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 8:2) wurde **97a** (294 mg, 61%) als farbloses Öl erhalten.

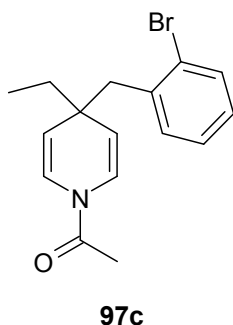
**1-Acetyl-4-(2-brombenzyl)-1,4-dihydropyridin-4-carbonsäureethylester (97b)****97b**

Nach **AAV 5** aus Ethylisonicotinat (**104**) (265 mg, 1.75 mmol), TIPSOTf (**25**) (536 mg, 1.75 mmol, 0.47 mL) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.0 mL) und Bis(2-brombenzyl)magnesium (**95**) (12.9 mL, 0.27 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ ). Nach 16 h Rühren bei  $-78^\circ\text{C}$ , wurde die Reaktionsmischung kalt auf Phosphatpuffer pH 7 gegossen (30 mL) und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lsm. im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.0 mL) gelöst und mit Acetylchlorid (152 mg, 1.93 mmol, 0.14 mL) versetzt. Reaktionszeit 1.5 h bei RT. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Nach Reinigung durch SC ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/ $\text{EtOAc}$  = 7:3–6:4–1:1) wurde ein braunes Öl erhalten.

**97b**: 185 mg (22%). Braunes Öl, DC:  $R_f$  = 0.11 ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/ $\text{EtOAc}$  = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3061, 2980, 2933, 1727, 1698, 1675, 1626, 1471, 1440, 1418, 1375, 1329, 1309, 1230, 1042, 957, 747  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $17.6^\circ\text{C}$ , TMS):  $\delta$  = 1.28 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.12 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 3.18 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 3.25 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 4.21 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.21 (dd,  $J$  = 8.5/2.5 Hz, 1 H,  $\text{NCH=CH}$ ), 5.30 (dd,  $J$  = 8.5/2.5 Hz, 1 H,  $\text{NCH=CH}$ ), 6.56 (dd,  $J$  = 8.5/1.6 Hz, 1 H,  $\text{NCH=CH}$ ), 7.06 (ddd,  $J$  = 8.0/7.1/2.1 Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ), 7.12–7.24 (m, 3 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ,  $\text{NCH=CH}$ ), 7.53 (dd,  $J$  = 8.0/1.0 Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $18.5^\circ\text{C}$ , TMS):  $\delta$  = 14.1 (q, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 21.3 (q, 1 C,  $\text{COCH}_3$ ), 45.7 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 48.0 (s, 1 C,  $(\text{NCH=CH})_2\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br})$ ), 61.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 108.1 (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 108.9 (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 121.9 (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 123.7 (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 126.2 (s, 1 C, CBr), 126.8 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 128.4 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 132.2 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 132.8 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 135.6 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 166.2 (s, 1 C,  $\text{COCH}_3$ ), 173.24 (s, 1 C,  $\text{CO}_2\text{Et}$ ) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$ ) = 364.24. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 466 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 367 (20), 365 (22), 364 (96), 195 (12), 194 (71),

152 (46), 124 (10). HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> ber. für C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>BrNO<sub>3</sub>, 364.05485; gef. 364.0543.

**1-[4-(2-Brombenzyl)-4-ethyl-pyridin-1(4*H*)-yl]ethanon (97c)**



Nach **AAV 4** aus **96c** (74.6 mg, 0.170 mmol), gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.68 mL) und Acetylchlorid (26.7 mg, 0.340 mmol, 24.3 µL). Die Reaktion wurde 2 h bei RT gerührt. Reaktionsabbruch mit Phosphatpuffer pH 7 (10 mL) und Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 20 mL). Nach Reinigung durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 85:15–8:2) wurde ein farbloses Öl erhalten.

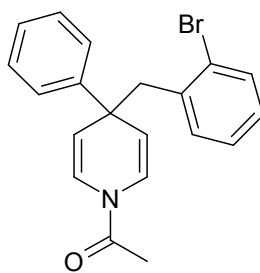
**97c**: 53.7 mg (98%). Farbloses Öl. DC: *R*<sub>f</sub> = 0.19 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3059, 2962, 2919, 2848, 1671, 1625, 1470, 1439, 1419, 1375, 1330, 1312, 1213, 1024, 970, 753 cm cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 19.7 °C, TMS):  $\delta$  = 0.85 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.51 (qd, *J* = 7.4/1.4 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.81 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 2.91 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 4.76 (dd, *J* = 8.5/2.7 Hz, 1 H, NCH=CH), 4.83 (dd, *J* = 8.5/2.7 Hz, 1 H, NCH=CH), 6.49 (dd, *J* = 8.4/1.7 Hz, 1 H, NCH=CH), 7.02 (ddd, *J* = 8.0/6.7/2.4 Hz, 1 H, H<sub>ar.</sub>), 7.13–7.21 (m, 3 H, NCH=CH, H<sub>ar.</sub>), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, H<sub>ar.</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 17.4 °C, TMS):  $\delta$  = 9.9 (q, 1 C, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.3 (q, 1 C, COCH<sub>3</sub>), 35.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 42.2 (s, 1 C, (NCH=CH)<sub>2</sub>C(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br)), 48.1 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 113.2 (d, 1 C, NCH=CH), 113.9 (d, 1 C, NCH=CH), 122.0 (d, 1 C, NCH=CH), 123.8 (d, 1 C, NCH=CH), 126.1 (s, 1 C, CBr), 126.5 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 127.7 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 132.5 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 132.6 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 137.51 (s, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 166.0 (s, 1 C, COCH<sub>3</sub>) ppm. M (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>BrNO) = 320.23. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>) *m/z* (%):



323 (8), 322 (45,  $[M+H]^+$ ), 321 (8), 319 (45), 151 (12), 150 (100), 108 (72). HRMS (EI, 70 eV):  $M^+$  ber. für  $C_{16}H_{18}NOBr$ , 319.0572; gef. 319.0546.

**1-[4-(2-Brombenzyl)-4-phenyl-pyridin-1(4*H*)-yl]ethanon (97d)**



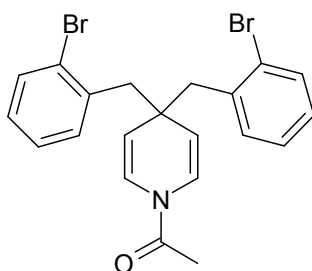
**97d**

Nach **AAV 5** aus 4-Phenylpyridin (**17**) (466 mg, 3.00 mmol), TIPSOTf (**25**) (919 mg, 3.00 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (12 mL) und Bis(2-brombenzyl)magnesium (**95**) (24 mL, 0.25 M in  $Et_2O$ ). Nach 18 h Rühren bei  $-78\text{ }^\circ C$  wurde die Reaktion mit Phosphatpuffer pH 7 (30 mL) abgebrochen und mit  $CH_2Cl_2$  (3 x 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $Na_2SO_4$ ) und das Lsm. im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in  $CH_2Cl_2$  (12 mL) gelöst und mit Acetylchlorid (259 mg, 3.30 mmol, 0.24 mL) versetzt. Nach 2 h Rühren bei RT wurde das Lsm. im Vakuum entfernt. Nach Reinigung durch SC ( $SiO_2$ ,  $n$ -Heptan/ $EtOAc$  = 8:2) wurde ein farbloses Öl erhalten.

**97d**: 344 mg (31%). Farbloses Öl. DC:  $R_f$  = 0.29 ( $SiO_2$ ,  $n$ -Heptan/ $EtOAc$  = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3057, 2923, 1693, 1672, 1625, 1440, 1417, 1375, 1328, 1311, 1022, 960  $cm^{-1}$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $22.7\text{ }^\circ C$ , TMS):  $\delta$  = 2.06 (s, 3 H,  $COCH_3$ ), 3.27 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 1 H,  $CH_2C_6H_4Br$ ), 3.44 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 1 H,  $CH_2C_6H_4Br$ ), 5.19 (dd,  $J$  = 8.5/2.7 Hz, 1 H,  $NCH=CH$ ), 5.25 (dd,  $J$  = 8.5/2.7 Hz, 1 H,  $NCH=CH$ ), 6.49 (dd,  $J$  = 8.4/1.7 Hz, 1 H,  $NCH=CH$ ), 7.04 (ddd,  $J$  = 8.0/6.7/2.4 Hz, 1 H,  $H_{ar.}$ ), 7.10–7.17 (m, 2 H,  $H_{ar.}$ ), 7.19 (dd,  $J$  = 8.5/1.7 Hz, 1 H,  $NCH=CH$ ), 7.25 (tt,  $J$  = 7.0/1.2 Hz, 1 H,  $H_{ar.}$ ), 7.36–7.42 (m, 2 H,  $H_{ar.}$ ), 7.46 (dt,  $J$  = 8.3/1.6 Hz, 2 H,  $H_{ar.}$ ), 7.52 (dd,  $J$  = 8.0/1.1 Hz, 1 H,  $H_{ar.}$ ) ppm.  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ,  $17.7\text{ }^\circ C$ , TMS):  $\delta$  = 21.3 (q, 1 C,  $COCH_3$ ), 44.9 (s, 1 C,  $(CH_2C_6H_4Br)PhC(NCH=CH)_2$ ), 47.0 (t, 1 C,  $CH_2C_6H_4Br$ ), 112.9 (d, 1 C,  $NCH=CH$ ), 113.5 (d, 1 C,  $NCH=CH$ ), 120.9 (d, 1 C,  $NCH=CH$ ), 122.6 (d, 1 C,

NCH=CH), 126.4 (d, 2 C, C<sub>ar.</sub>), 126.4 (s, 1 C, C<sub>ar.</sub>, CBr), 126.5 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 126.6 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 128.0 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 128.6 (d, 2 C, C<sub>ar.</sub>), 132.5 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 132.6 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 137.4 (s, 1 C, C<sub>ar.</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 48.1 (s, 1 C, C<sub>ar.</sub>, Ph), 166.0 (s, 1 C, COCH<sub>3</sub>) ppm. M (C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>BrNOBr) = 368.28. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>) *m/z* (%): 368 (92, [M<sup>+</sup>]), 199 (27), 198 (93), 157 (13), 156 (100). HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M + H]<sup>+</sup> ber. für C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>BrNO: 368.0650; gef. 368.0649.

### 1-[4,4-Bis-(2-brombenzyl)-pyridin-1(4*H*)-yl]ethanon (97e)



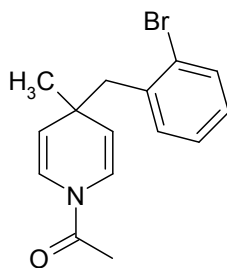
97e

Nach **AAV 5** aus 4-(2-Brombenzyl)pyridin (**80**) (266 mg, 1.07 mmol), TIPSOTf (**25**) (328 mg, 1.07 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.3 mL) und Bis(2-brombenzyl)magnesium (**95**) (8.9 mL, 0.24 M in Et<sub>2</sub>O). Nach 16 h Rühren bei -78 °C wurde die Reaktion mit Phosphatpuffer pH 7 (50 mL) abgebrochen. Es wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 75 mL) extrahiert, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und das Lsm. im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.3 mL) gelöst, mit Acetylchlorid (92.6 mg, 1.18 mmol, 81.2 µL) versetzt 1.5 h bei RT gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2) wurde ein gelb-braunes Öl erhalten.

**97e**: 248 mg (50%). Gelb-braunes Öl, DC: *R*<sub>f</sub> = 0.12 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3058, 3012, 2918, 2850, 1693, 1671, 1625, 1565, 1470, 1439, 1420, 1376, 1330, 1313, 1215, 1046, 1021, 958, 749 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 21.2 °C, TMS):  $\delta$  = 1.93 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 3.03 (d, *J* = 13.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 3.14 (d, *J* = 13.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 5.06 (dd, *J* = 8.4/2.7 Hz, 1 H, NCH=CH), 5.11 (dd, *J* = 8.4/2.7 Hz, 1 H, NCH=CH), 6.31 (dd, *J* = 8.4/1.7 Hz, 1 H, NCH=CH), 7.00–7.06 (m, 3 H, H<sub>ar.</sub>, NCH=CH), 7.15–7.24 (m, 4 H, H<sub>ar.</sub>), 7.52 (dd, *J* = 8.0/1.2 Hz, 2 H, H<sub>ar.</sub>)

ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 24.1 °C, TMS):  $\delta$  = 21.1 (q, 1 C,  $\text{COCH}_3$ ), 43.9 (s, 1 C,  $(\text{NCH}=\text{CH})_2\text{C}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br})_2$ ), 47.9 (t, 2 C,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 112.6 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 113.5 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 122.0 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 123.6 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 126.2 (s, 2 C,  $\text{CBr}$ ), 126.7 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 127.9 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 132.6 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 132.7 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 137.3 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 165.8 (s, 1 C,  $\text{COCH}_3$ ) ppm. M ( $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{NO}$ ) = 461.20. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 464 (66), 463 (27), 462 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 461 (18), 460 (64), 292 (38), 290 (27), 250 (15), 248 (16). HRMS (EI, 70 eV):  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NOBr}_2$ , 458.9834; gef. 458.9836.

### 1-[4-(2-Brombenzyl)-4-methyl-pyridin-1(4*H*)-yl]ethanon (97f)



**97f**

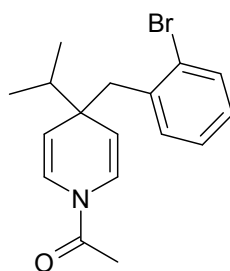
Nach **AAV 5** aus 4-Methylpyridin (**113**) (140 mg, 1.50 mmol), TIPSOTf (**25**) (460 mg, 1.50 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.0 mL) und Bis(2-brombenzyl)magnesium (**95**) (11.5 mL, 0.26 M in THF). Nach 18 h Rühren bei -78 °C wurde mit Phosphatpuffer pH 7 abgebrochen (30 mL) und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.0 mL) gelöst und mit Acetylchlorid (130 mg, 1.65 mmol, 0.12 mL) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 1.5 h bei RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung durch SC ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 8:2) wurde ein farbloses Öl erhalten.

**97f**: 288 mg (63%). Farbloses Öl. DC:  $R_f$  = 0.33 ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 7:3).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3057, 2961, 2922, 2855, 1673, 1625, 1470, 1419, 1376, 1328, 1312, 1215, 1021, 966  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 17.2 °C, TMS):  $\delta$  = 1.24 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 2.08 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.84 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 2.92 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 4.89 (dd,  $J$  = 8.4/2.6 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 4.97 (dd,  $J$  = 8.4/2.6

Hz, 1 H, NCH=CH), 6.40 (dd,  $J = 8.4/1.7$  Hz, 1 H, NCH=CH), 7.03 (ddd,  $J = 8.0/6.0/3.1$  Hz, 1 H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 7.08 (dd,  $J = 8.4/1.7$  Hz, 1 H, NCH=CH), 7.14–7.21 (m, 2 H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 7.5–7.54 (m, 1 H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 22.1 °C, TMS):  $\delta = 21.3$  (q, 1 C, COCH<sub>3</sub>), 30.9 (q, 1 C, CH<sub>3</sub>), 37.3 (s, 1 C, (NCH=CH)<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br)(CH<sub>3</sub>)), 48.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 115.0 (d, 1 C, NCH=CH), 115.7 (d, 1 C, NCH=CH), 120.4 (d, 1 C, NCH=CH), 122.2 (d, 1 C, NCH=CH), 126.1 (s, 1 C, CBr), 126.6 (d, 1 C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 127.8 (d, 1 C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 132.4 (d, 1 C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 132.7 (d, 1 C, CCB<sub>2</sub>CHCHCHCH), 137.5 (s, 1 C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 166.0 (s, 1 C, COCH<sub>3</sub>) ppm. M (C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>BrNO) = 306.20. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 308 (100), 306 (16, M<sup>+</sup>), 136 (49). HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> ber. für C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>ONBr: 306.04936; gef. 306.0486.

#### 1-[4-(2-Brombenzyl)-4-isopropyl-pyridin-1(4H)-yl]ethanon (97g)



**97g**

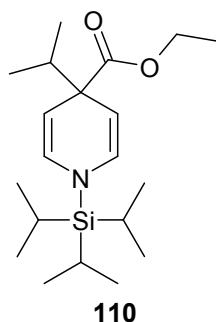
Nach **AAV 4** aus **96g** (80.7 mg, 0.180 mmol), gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.72 mL) und Acetylchlorid (28.3 mg, 0.36 mmol, 25.7  $\mu$ L). Reaktionszeit 2 h bei RT. Reaktionsabbruch mit Phosphatpuffer pH 7 (10 mL) und Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). Nach Reinigung durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 85:15–8:2) wurde ein farbloses Öl erhalten.

**97g**: 55.8 mg (93%). Farbloses Öl. DC:  $R_f = 0.35$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3059, 2961, 2930, 2871, 1693, 1672, 1625, 1470, 1439, 1421, 1376, 1328, 1313, 1215, 1022, 954, 744$  cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 16.8 °C, TMS):  $\delta = 0.98$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.64–1.80 (m, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.00 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.81 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 2.98 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 4.85 (dd,  $J = 8.5/2.7$  Hz, 1 H, NCH=CH), 4.93 (dd,  $J = 8.5/2.7$  Hz, 1 H, NCH=CH), 6.41 (dd,  $J = 8.5/1.7$  Hz, 1 H, NCH=CH), 6.96–7.03 (m, 1 H, H<sub>ar.</sub>), 7.10

(dd,  $J = 8.5/1.7$  Hz, 1 H, NCH=CH), 7.07–7.18 (m, 2 H, H<sub>ar.</sub>), 7.48 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, H<sub>ar.</sub>) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 17.4 °C, TMS):  $\delta = 17.9$  (q, 1 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 18.2 (q, 1 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.3 (q, 1 C,  $\text{COCH}_3$ ), 38.4 (d, 1 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 45.1 (s, 1 C,  $(\text{NCH=CH})_2\text{C}(\text{C}_3\text{H}_7)(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br})$ ), 45.2 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 111.9 (d, 1 C, NCH=CH), 112.3 (d, 1 C, NCH=CH), 122.2 (d, 1 C, NCH=CH), 123.9 (d, 1 C, NCH=CH), 126.3 (s, 1 C, CBr), 126.5 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 127.6 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 132.3 (d, 2 C, C<sub>ar.</sub>), 138.4 (s, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 165.9 (s, 1 C,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}$ ) = 334.26. MS (Cl,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 122 (28), 164 (56), 334 (100,  $M^+$ ), 335 (17), 336 (90), 337 (18). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NOBr}$ , 334.0807; gef. 334.0805.

#### 4-Isopropyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin-4-carbonsäureethylester (110)

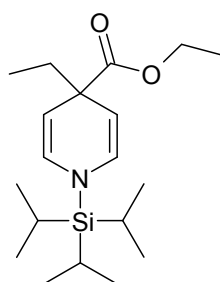


Nach **AAV 3** ausgehend von Isonicotinsäureethylester (**104**) (302 mg, 2.00 mmol), TIPSOTf (**25**) (613 mg, 2.00 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8.0 mL) und Diisopropylmagnesium (10.0 mL, 0.4 M in THF). Nach 16 h Rühren bei -78 °C wurde die Reaktion mit Phosphatpuffer (30 mL) abgebrochen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 mL) extrahiert. Nach Reinigung durch SC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , *n*-Heptan/EtOAc 0.98:0.02–0.96:0.04) wurde ein farbloses Öl erhalten.

**110**: 571 mg (81%). Farbloses Öl, DC:  $R_f = 0.72$  ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , *n*-Heptan/EtOAc = 8:2). IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3064, 2959, 2868, 1730, 1669, 1464, 1294, 1246, 1207, 1088, 1035, 882$   $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20.8 °C, TMS):  $\delta = 0.79$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 6 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.07 (d,  $J = 7.4$  Hz, 18 H,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.25 (sept,  $J = 7.4$  Hz, 3 H,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.79 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.10 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H, NCH=CH), 6.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2 H, NCH=CH) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 18.1 °C, TMS):  $\delta = 11.7$  (d, 3 C,

SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 14.4 (q, 1 C, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.3 (q, 2 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.9 (q, 6 C, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 37.7 (d, 1 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 50.2 (s, 1 C, (NCH=CH)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 60.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 100.0 (d, 2 C, NCH=CH), 130.1 (d, 2 C, NCH=CH), 176.1 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) ppm. M (C<sub>20</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>2</sub>Si) = 351.61. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>) *m/z* (%): 352 (73, [M+H]<sup>+</sup>), 309 (23), 308 (100), 279 (13), 278 (49). HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> ber. für C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>2</sub>Si, 352.2672; gef. 352.2665.

#### 4-Ethyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin-4-carbonsäureethylester (111)



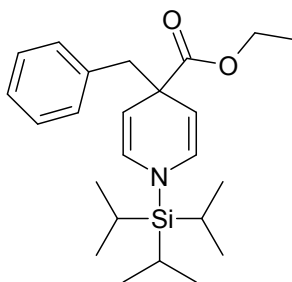
111

Nach **AAV 3** ausgehend von Isonicotinsäureethylester (**104**) (302 mg, 2.00 mmol), TIPSOTf (**25**) (613 mg, 2.00 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.0 mL) und Diisopropylmagnesium (10.0 mL, 0.4 M in THF). Nach 16 h Rühren bei -78 °C wurde die Reaktion mit Phosphatpuffer (30 mL) abgebrochen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL) extrahiert. Nach Reinigung durch SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Heptan/EtOAc 0.98:0.02–0.96:0.04) wurde ein farbloses Öl erhalten.

**111**: 373 mg (55%). Gelb-grünes Öl, DC: *R<sub>f</sub>* = 0.47 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 96:4). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3068, 2970, 2948, 2868, 1727, 1669, 1466, 1290, 1248, 1211, 1074, 990, 882, 691 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 16.3 °C, TMS):  $\delta$  = 0.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.07 (d, *J* = 7.3 Hz, 18 H, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 3 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.25 (sept, *J* = 7.3 Hz, 3 H, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.48 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.09 (q, *J* = 7.8 Hz, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, NCH=CH), 6.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, NCH=CH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 17.6 °C, TMS):  $\delta$  = 8.9 (q, 1 C, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 11.7 (d, 3 C, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 14.4 (q, 1 C, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.0 (q, 6 C, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 35.3 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 46.3 (s, 1 C, (NCH=CH)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 60.6 (t, 1 C, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 101.4 (d, 2 C,

NCH=CH), 129.9 (d, 2 C, NCH=CH), 176.4 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) ppm. M (C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub>Si) = 337.58. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>) *m/z* (%): 338 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 264 (40), 184 (13), 168 (11), 157 (22), 140 (27). HRMS (EI, 70 eV): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub>Si, 337.2437; gef. 337.2426. C<sub>19</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>2</sub>Si (337.58): ber. C 67.60, H 10.45, N 4.15; gef. C 67.40, H 10.69, N 4.13.

#### 4-Benzyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin-4-carbosäureethylester (112)



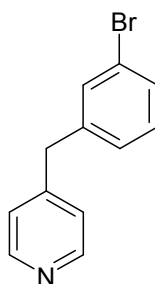
112

Nach **AAV 3** ausgehend von Isonicotinsäureethylester (**104**) (302 mg, 2.00 mmol), TIPSOTf (**25**) (613 mg, 2.00 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.0 mL) und Dibenzylmagnesium (14.3 mL, 0.28 M in Et<sub>2</sub>O). Nach 16 h Rühren bei -78 °C wurde die Reaktion mit Phosphatpuffer (30 mL) abgebrochen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL) extrahiert. Nach Reinigung durch SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Heptan/EtOAc 0.98:0.02) wurde ein gelber Feststoff erhalten.

**112:** 279 mg (35%). Gelber Feststoff, Smp.: 91 °C. DC: *R<sub>f</sub>* = 0.37 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 96:4). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3061, 3025, 2945, 2866, 1721, 1673, 1461, 1452, 1293, 1238, 1224, 1101, 1040, 972, 882, 738, 691 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 22.9 °C, TMS):  $\delta$  = 0.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 18 H, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.17–1.21 (m, 3 H, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.83 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, NCH=CH), 6.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, NCH=CH), 7.07–7.11 (m, 2 H, H<sub>ar.</sub>, ortho), 7.12–7.17 (m, 1 H, H<sub>ar.</sub>, para), 7.18–7.23 (m, 2 H, H<sub>ar.</sub>, meta) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 21.7 °C, TMS):  $\delta$  = 11.7 (d, 3 C, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 14.4 (q, 1 C, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.9 (q, 6 C, SiCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 47.6 (s, 1 C, (NCH=CH)<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)(CH<sub>2</sub>Ph)), 49.5 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 60.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 101.6 (d, 2 C, NCH=CH), 126.5 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub> para), 128.0 (d, 2 C, C<sub>ar.</sub> meta), 129.6 (d, 2 C,

NCH=CH), 131.0 (d, 2 C, C<sub>ar. ortho</sub>), 137.6 (s, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 175.5 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) ppm. M (C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>2</sub>Si) = 399.65. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>) *m/z* (%): 400 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 309 (7), 308 (25). HRMS (EI, 70 eV): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>2</sub>Si, 399.2594; gef. 399.2576. C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>2</sub>Si (399.65): ber. C 72.13, H 9.33, N 3.50; gef. C 72.01, H 9.26, N 3.39.

#### 4-(3-Brombenzyl)pyridin<sup>70</sup> (**143**)



**143**

Nach **AAV 1** aus 3-Brombenzylbromid (**141**) (624 mg, 2.50 mmol) in DME (5.0 mL) und Pyridyl-4-boronsäure (**131**) (368 mg, 3.00 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (558 mg, 5.25 mmol) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (109 mg, 0.094 mmol) in H<sub>2</sub>O (5.0 mL) und DME (10 mL) bei 100 °C. Reaktionszeit 2 h bei 100 °C. Aufarbeitung durch Zusatz von gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (20 mL) und Extraktion with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 30 mL). Nach Reinigung durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3–6:4) wurde ein braunes Öl erhalten.

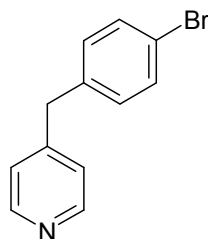
**143**: 255 mg (41%). Braunes Öl. DC: *R*<sub>f</sub> = 0.14 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3067, 3027, 2923, 1600, 1592, 1568, 1560, 1472, 1427, 1414, 1071, 994 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 18.5 °C, TMS):  $\delta$  = 3.93 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 7.07–7.12 (m, 3 H, NCH=CH, CCHCBrCHCHCH), 7.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H, CCHCBrCHCHCH), 7.33 (s, 1 H, CCHCBrCHCHCH), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, CCHCBrCHCHCH), 8.52 (dd, *J* = 6.0/1.6 Hz, 2 H, NCH=CH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 21.0 °C, TMS):  $\delta$  = 40.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 122.8 (s, 1 C, CBr), 124.1 (d, 2 C, NCH=CH), 127.7 (d, 1 C, CCHCBrCHCHCH), 129.9 (d, 1 C, CCHCBrCHCHCH), 130.3 (d, 1 C, CCHCBrCHCHCH), 132.0 (d, 1 C, CCHCBrCHCHCH), 141.1 (s, 1 C, CCHCBrCHCHCH), 149.0 (s, 1 C, NCH=CHCCH=CH), 150.0 (d, 2 C, NCH=CH) ppm. M (C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrN) = 248.12. MS (CI,



$\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 251 (12), 250 (93), 249 (16), 248 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ). HRMS (EI, 70 eV):  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NBr}$ , 246.9997; gef. 246.9996.

Die Verbindung ist Literaturbekannt,<sup>70</sup> jedoch wurden noch keine analytischen Daten veröffentlicht.

#### 4-(4-Brombenzyl)pyridin<sup>71</sup> (**144**)



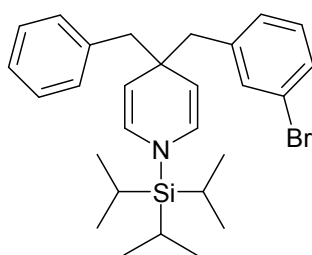
**144**

Nach **AAV 1** aus 4-Brombenzylbromid (**142**) (624 mg, 2.50 mmol) in DME (5.0 mL) und Pyridyl-4-boronsäure (**131**) (368 mg, 3.00 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (558 mg, 5.25 mmol) und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (116 mg, 0.10 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (5.0 mL) und DME (10 mL) bei 100 °C. Reaktionszeit 2 h bei 100 °C. Aufarbeitung durch Zusatz von Wasser (25 mL) und Extraktion with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 × 30 mL). Nach Reinigung durch SC ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 7:3–6:4) wurde ein braunes Öl erhalten.

**144**: 280 mg (45%). Braunes Öl. DC:  $R_f$  = 0.10 ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 6:4). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3027, 2922, 1599, 1559, 1487, 1414, 1244, 1218, 1071, 1011, 803  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 18.8 °C, TMS):  $\delta$  = 3.92 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 7.05 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H,  $\text{CCH}=\text{CHCBr}$ ), 7.08 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 7.42–7.46 (m, 2 H,  $\text{CCH}=\text{CHCBr}$ ), 8.51 (dd,  $J$  = 6.0/2.9 Hz, 2 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 21.0 °C, TMS):  $\delta$  = 40.6 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 120.6 (s, 1 C, CBr), 124.1 (d, 2 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 130.8 (d, 2 C,  $\text{CCH}=\text{CHCBr}$ ), 131.8 (d, 2 C,  $\text{CCH}=\text{CHCBr}$ ), 137.8 (s, 1 C,  $\text{CCH}=\text{CHCBr}$ ), 149.3 (s, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CHC}$ ), 150.0 (d, 2 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ) ppm.  $\text{M}$  ( $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrN}$ ) = 248.12. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 251 (13), 250 (97), 249 (19), 248 (100,  $[\text{M}]^+$ ). HRMS (EI, 70 eV):  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NBr}$ , 246.9997; gef. 246.9997.

Die analytischen Daten ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, MS) stimmen mit den Literaturwerten überein.<sup>71</sup>

#### 4-Benzyl-4-(3-brombenzyl)-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (**152a**)



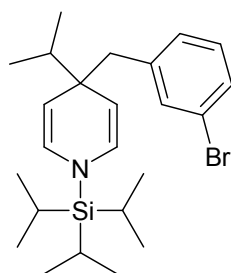
**152a**

Nach **AAV 3** aus 4-(3-Brombenzyl)pyridin (**143**) (105 mg, 0.423 mmol), TIPSOTf (**25**) (130 mg, 0.423 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.7 mL) und  $\text{Bn}_2\text{Mg}$  (1.8 mL, 0.5 M in THF). Nach 18 h Rühren bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  wurde die Reaktion mit Phosphatpuffer pH 7 abgebrochen (20 mL) und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30 mL) extrahiert. Nach Reinigung durch SC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , *n*-Pentan) wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**152a**: 162 mg, (77%). Farbloser Feststoff, Smp.:  $90\text{ }^\circ\text{C}$ . DC:  $R_f = 0.53$  ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , *n*-Pentan). IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3028, 2938, 2917, 2863, 1671, 1594, 1461, 1444, 1286, 1115, 1052, 972, 879\text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $21.7\text{ }^\circ\text{C}$ , TMS):  $\delta = 0.82$  (d,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 18 H,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $0.95\text{--}1.08$  (m, 3 H,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $2.56$  (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ),  $2.67$  (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ),  $4.15$  (d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ),  $5.76$  (d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ),  $7.02\text{--}7.08$  (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ),  $7.09\text{--}7.26$  (m, 6 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ),  $7.27\text{--}7.30$  (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $21.7\text{ }^\circ\text{C}$ , TMS):  $\delta = 11.5$  (d, 3 C,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $17.7$  (q, 6 C,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $42.3$  (s, 1 C,  $(\text{NCH}=\text{CH})_2\text{C}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br})(\text{CH}_2\text{Ph})$ ),  $51.0$  (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ),  $52.3$  (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ),  $105.5$  (d, 2 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ),  $121.7$  (s, 1 C, CBr),  $125.9$  (d, 1  $\text{C}_{\text{ar.,para}}$ ),  $127.7$  (d, 2  $\text{C}_{\text{ar.,meta}}$ ),  $128.8$  (d, 1 C,  $\text{CCHCBrCHCHCH}$ ),  $129.2$  (d, 1 C,  $\text{CCHCBrCHCHCH}$ ),  $129.7$  (d, 2 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ),  $130.3$  (d, 1 C,  $\text{CCHCBrCHCHCH}$ ),  $131.4$  (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar.,ortho}}$ ),  $134.1$  (d, 1 C,  $\text{CCHCBrCHCHCH}$ ),  $139.6$  (s, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ),  $142.9$  (s, 1 C,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ) ppm. M ( $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{BrNSi}$ ) = 496,61. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 498 (83), 496 (81,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 406 (34),

404 (35), 326 (100). HRMS (EI, 70 eV):  $M^+$  ber. für  $C_{28}H_{38}BrNSi$ , 495.1957; gef. 495.1955.

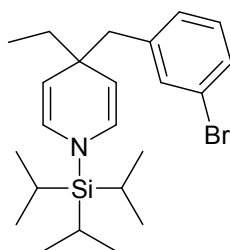
#### 4-(3-Brombenzyl)-4-isopropyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (152b)



**152b**

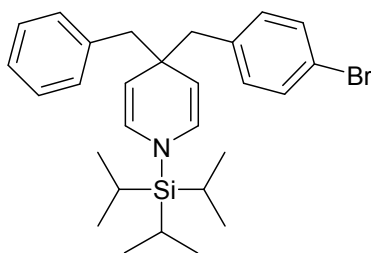
Nach **AAV 3** aus 4-(3-Brombenzyl)pyridin (**143**) (61.0 mg, 0.246 mmol), TIPSOTf (**25**) (75.4 mg, 0.246 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (0.98 mL) und  $iPr_2Mg$  (0.98 mL, 0.5 M in THF). Nach 18 h Rühren bei  $-78\text{ }^\circ C$  wurde die Reaktion mit Phosphatpuffer pH 7 (25 mL) abgebrochen und mit  $CH_2Cl_2$  (3 x 50 mL) extrahiert. Nach Reinigung durch SC ( $Al_2O_3$ , *n*-Pentan) wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**152b**: 101 mg (70%). Farbloser Feststoff, Smp.:  $49\text{ }^\circ C$ . DC:  $R_f = 0.69$  ( $Al_2O_3$ , *n*-Pentan). IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3045, 2946, 2867, 1670, 1595, 1567, 1464, 1292, 1089, 1004, 882\text{ cm}^{-1}$ .  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CD_2Cl_2$ ,  $21.8\text{ }^\circ C$ , TMS):  $\delta = 0.91\text{--}0.94$  (m, 24 H,  $CH(CH_3)_2$ ,  $SiCH(CH_3)_2$ ), 1.10 (sept,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , 3 H,  $SiCH(CH_3)_2$ ), 1.39 (sept,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , 1 H,  $CH(CH_3)_2$ ), 2.48 (s, 2 H,  $CH_2C_6H_4Br$ ), 4.09 (d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 2 H,  $NCH=CH$ ), 5.90 (d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 2 H,  $NCH=CH$ ), 7.00–7.08 (m, 2 H,  $C_6H_4Br$ ), 7.22 (dt,  $J = 7.4/1.9\text{ Hz}$ , 1 H,  $C_6H_4Br$ ), 7.25–7.27 (m, 1 H,  $C_6H_4Br$ ) ppm.  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CD_2Cl_2$ ,  $19.3\text{ }^\circ C$ , TMS):  $\delta = 11.8$  (d, 3 C,  $SiCH(CH_3)_2$ ), 18.0 (q, 6 C,  $SiCH(CH_3)_2$ ), 18.4 (q, 2 C,  $CH(CH_3)_2$ ), 39.8 (d, 1 C,  $CH(CH_3)_2$ ), 44.0 (s, 1 C,  $(NCH=CH)_2C(CH(CH_3)_2)(CH_2C_6H_4Br)$ ), 48.4 (t, 1 C,  $CH_2C_6H_4Br$ ), 103.9 (d, 2 C,  $NCH=CH$ ), 121.7 (s, 1 C,  $C_6H_4Br$ ), 128.7 (d, 1 C,  $CCHCBrCHCHCH$ ), 129.2 (d, 1 C,  $CCHCBrCHCHCH$ ), 130.1 (d, 2 C,  $NCH=CH$ ), 130.5 (d, 1 C,  $CCHCBrCHCHCH$ ), 134.3 (d, 1 C,  $CCHCBrCHCHCH$ ), 144.1 (s, 1 C,  $CCHCBrCHCHCH$ ) ppm.  $M$  ( $C_{24}H_{38}BrNSi$ ) = 448.57. MS (CI,  $CH_5^+$ )  $m/z$  (%): 448 (37,  $[M+H]^+$ ), 279 (25), 278 (100). HRMS (EI $^+$ ):  $M^+$  ber. für  $C_{24}H_{38}NO$ , 447.1957; gef. 447.1957.

**4-(3-Brombenzyl)-4-ethyl-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (152c)****152c**

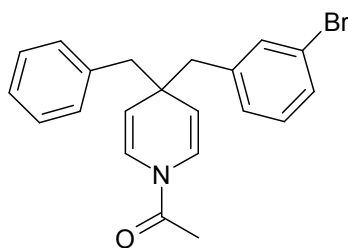
Nach **AAV 3** aus 4-(3-Brombenzyl)pyridin (**143**) (94.8 mg, 0.382 mmol), TIPSOTf (**25**) (117 mg, 0.382 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) und  $\text{Et}_2\text{Mg}$  (0.9 mL, 0.9 M THF). Nach 18 h Rühren bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde mit Phosphatpuffer pH 7 abgebrochen (15 mL) und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 20 mL) extrahiert. Nach Reinigung durch SC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , *n*-Pentan) wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**152c**: 73.3 mg, (44%). Farbloser Feststoff, Smp.:  $41^\circ\text{C}$ . DC:  $R_f = 0.91$  ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , *n*-Pentan). IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3041, 2958, 1668, 1598, 1565, 1463, 1288, 1083, 1060, 977\text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $21.6^\circ\text{C}$ , TMS):  $\delta = 0.89$  (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.95 (d,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 18 H,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.07–1.17 (m, 3 H,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.24 (q,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.43 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 4.01 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{NCH=CH}$ ), 5.94 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{NCH=CH}$ ), 7.02 (dt,  $J = 4.5/2.7\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 7.06 (t,  $J = 7.7\text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 7.23–7.27 (m, 2 H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $22.9^\circ\text{C}$ , TMS):  $\delta = 10.3$  (q, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 11.3 (d, 3 C,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 17.7 (q, 6 C,  $\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 36.8 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 40.6 (s, 1 C,  $(\text{NCH=CH})_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br})$ ), 51.3 (d, 1 C,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 104.9 (d, 2 C,  $\text{NC=CH}$ ), 121.40 (s, 1 C, CBr), 128.4 (d, 1 C,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 128.7 (d, 1 C,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 129.6 (d, 2 C,  $\text{NC=CH}$ ), 129.7 (d, 1 C,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 133.7 (d, 1 C,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 142.2 (s, 1 C,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{BrNSi}$ ) = 434.54. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ ):  $m/z$  (%): 435 (27), 436 (100), 437 (23), 434 (51,  $\text{M}^+$ ), 390 (9). HRMS (EI, 70 eV):  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{BrNSi}$ , 433.1800; gef. 433.1797.

**4-Benzyl-4-(4-brombenzyl)-1-triisopropylsilyl-1,4-dihydropyridin (153)****153**

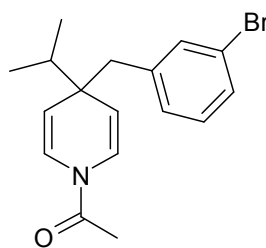
Nach **AAV 3** aus 4-(4-Brombenzyl)pyridin (**144**) (84.0 mg, 0.340 mmol), TIPSOTf (**25**) (104 mg, 0.340 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.4 mL) und Bn<sub>2</sub>Mg (1.7 mL, 0.4 M in THF). Nach 18 h Rühren bei -78 °C wurde mit Phosphatpuffer pH 7 abgebrochen (10 mL) und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 25 mL) extrahiert. Nach Reinigung durch SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Pentan) wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**153**: 135 mg (80%). Farbloser Feststoff, Smp.: 69 °C.  $R_f$  = 0.40 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Pentan). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3027, 2944, 2923, 2866, 1671, 1602, 1487, 1463, 1289, 1053, 1037 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 19.5 °C, TMS):  $\delta$  = 0.82 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 18 H, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 1.02 (sept,  $J$  = 7.9 Hz, 3 H, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 2.54 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 2.67 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.13 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H, NCH=CH), 5.74 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H, NCH=CH), 6.97–7.02 (m, 2 H, C<sub>ar</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 7.09–7.24 (m, 5 H, C<sub>ar</sub>, Ph), 7.26–7.33 (m, 2 H, C<sub>ar</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 18.4 °C, TMS):  $\delta$  = 11.5 (d, 3 C, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 17.6 (q, 6 C, Si(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 42.1 (s, 1 C, (NCH=CH)<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>Ph)(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br)), 50.7 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 52.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 105.6 (d, 2 C, NCH=CH), 119.8 (s, 1 C, C<sub>ar</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 125.9 (d, 1 C, C<sub>ar</sub>, Ph), 127.7 (d, 2 C, C<sub>ar</sub>, Ph), 129.6 (d, 2 C, NCH=CH), 130.5 (d, 2 C, C<sub>ar</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 131.4 (d, 2 C, C<sub>ar</sub>, ortho Ph), 133.2 (d, 2 C, C<sub>ar</sub>, C<sup>2</sup>C<sup>6</sup> in C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 139.4 (s, 1 C, C<sub>ar</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 139.7 (s, 1 C, C<sub>ar</sub>, C<sub>ar</sub>, Ph) ppm. M (C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>BrNSi) = 496.61. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 499 (44), 498 (100), 497 (36), 496 (100, M<sup>+</sup>), 406 (27), 404 (22), 326 (47), 250 (15), 248 (18), 195 (34), 169 (12), 119 (11). HRMS (EI, 70 eV): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>NSiBr, 495.1957; gef. 495.1983.

**1-[4-Benzyl-4-(3-brombenzyl)-pyridin-1(4*H*)-yl]ethanon (154a)****154a**

Nach **AAV 4** aus **152a** (89.3 mg, 0.180 mmol), gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.72 mL) und Acetylchlorid (28.3 mg, 0.360 mmol, 25.7 µL). Nach 2 h Rühren bei RT wurde die Reaktion mit Phosphatpuffer pH 7 (15 mL) abgebrochen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 20 mL) extrahiert. Nach Reinigung durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 80:20) wurde ein farbloses Öl erhalten.

**154a**: 64.7 mg (94%). Farbloses Öl. DC: *R*<sub>f</sub> = 0.35 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3060, 3027, 2924, 1672, 1693, 1639, 1625, 1566, 1419, 1375, 1328, 1311, 1206, 1031, 957 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 16.5 °C, TMS): δ = 1.99 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.69 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.76 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 4.71 (dd, *J* = 8.4/2.6 Hz, 1 H, NCH=CH), 4.84 (dd, *J* = 8.4/2.6 Hz, 1 H, NCH=CH), 6.38 (dd, *J* = 8.4/1.6 Hz, 1 H, NCH=CH), 7.00–7.04 (m, 2 H, NCH=CH, H<sub>ar.</sub>), 7.07–7.12 (m, 3 H, H<sub>ar.</sub>), 7.18–7.22 (m, 1 H, H<sub>ar.</sub>), 7.22–7.27 (m, 3 H, H<sub>ar.</sub>), 7.29–7.33 (m, 1 H, H<sub>ar.</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 17.4 °C, TMS): δ = 21.4 (q, 1 C, COCH<sub>3</sub>), 41.9 (s, 1 C, (NCH=CH)<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>Ph)(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br)), 48.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 49.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 113.3 (d, 1 C, NCH=CH), 113.9 (d, 1 C, NCH=CH), 121.9 (s, 1 C, CBr), 122.00 (d, 1 C, NCH=CH), 123.9 (d, 1 C, NCH=CH), 126.6 (d, 1 C, C<sub>para</sub>), 128.0 (d, 2 C, C<sub>ar. meta</sub>), 129.4 (d, 1 C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 129.5 (d, 1 C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 129.6 (d, 1 C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 130.92 (d, 2 C, C<sub>ar. ortho</sub>), 133.69 (d, 1 C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 137.28 (s, 1 C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 140.21 (s, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 166.09 (s, 1 C, COCH<sub>3</sub>) ppm. M (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrNO) = 382.30. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>): *m/z* (%) = 384 (100), 383 (28) [M+H]<sup>+</sup>, 382 (81), 212 (43), 170 (28). HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M + H]<sup>+</sup> ber. für C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>BrNO: 382.0806; gef. 382.0799.

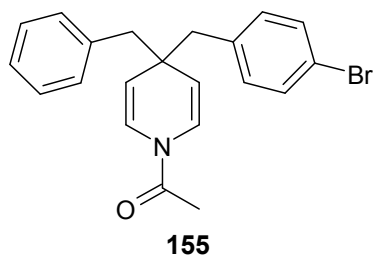
**1-[4-(3-Brombenzyl)-4-isopropyl-pyridin-1(4*H*)-yl]-ethanon (154b)****154b**

Nach **AAV 4** aus **152b** (64.5 mg, 0.144 mmol), gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL) und Acetylchlorid (22.6 mg, 0.288 mmol, 20.5 µL). Nach 1.5 h Abbruch mit Phosphatpuffer pH 7 (10 mL) und Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). Nach Reinigung durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8.5:1.5) wurde ein farbloses Öl erhalten.

**154b**: 39.4 mg (82%). Farbloses Öl. DC: *R*<sub>f</sub> = 0.39 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3417, 3061, 2959, 2869, 1692, 1671, 1625, 1566, 1473, 1375, 1312, 1214, 949 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 16.5 °C, TMS):  $\delta$  = 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.58 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.08 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.63 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 4.65 (dd, *J* = 8.5/2.7 Hz, 1 H, NCH=CH), 4.76 (dd, *J* = 8.6/2.7 Hz, 1 H, NCH=CH), 6.50 (dd, *J* = 8.6/1.8 Hz, 1 H, NCH=CH), 6.99 (d, *J* = 7.0 Hz 1 H, CCHCBrCHCHCH), 7.08 (t, *J* = 7.0 Hz 1 H, CCHCBrCHCHCH), 7.12 (dd, *J* = 8.6/1.8 Hz, 1 H, NCH=CH), 7.22 (t, *J* = 1.7 Hz, 1 H, CCHCBrCHCHCH), 7.29 (ddd, *J* = 7.9/2.0/1.1 Hz, 1 H, CCHCBrCHCHCH) ppm.

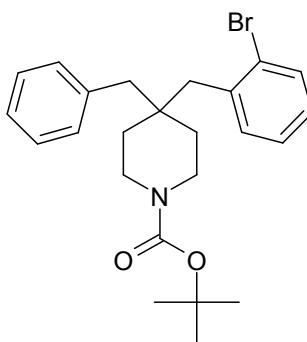
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 17.4 °C, TMS):  $\delta$  = 17.9 (q, 1 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.0 (q, 1 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.3 (s, 1 C, COCH<sub>3</sub>), 37.2 (d, 1 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 43.9 (s, 1 C, (NCH=CH)<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br)(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 46.1 (d, 1 C, CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 111.9 (d, 1 C, NCH=CH), 12.4 (d, 1 C, NCH=CH), 21.5 (s, 1 C, CBr), 122.1 (d, 1 C, NCH=CH), 124.0 (d, 1 C, NCH=CH), 129.0 (d, 1 C, CCHCBrCHCHCH), 129.0 (d, 1 C, CCHCBrCHCHCH), 129.3 (d, 1 C, CCHCBrCHCHCH), 133.5 (d, 1 C, CCHCBrCHCHCH), 140.7 (s, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 166.0 (s, 1 C, COCH<sub>3</sub>) ppm. M (C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>BrNO) = 334.26. MS (FAB, 3-NBA) *m/z* (%): 334 (20, [M+H]<sup>+</sup>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> ber. für C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>BrNO: 334.0807; gef. 334.0798.

**1-[4-Benzyl-4-(4-brombenzyl)-pyridin-1(4*H*)-yl]ethanon (155)**

Nach **AAV 4** aus **153** (56.0 mg, 0.113 mmol), gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.45 mL) und Acetylchlorid (17.7 mg, 0.226 mmol, 16.1 µL). Nach 2 h Rühren bei RT wurde die Reaktion mit Phosphatpuffer pH 7 (10 mL) abgebrochen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL) extrahiert. Nach Reinigung durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 85:15) wurde ein farbloses Öl erhalten.

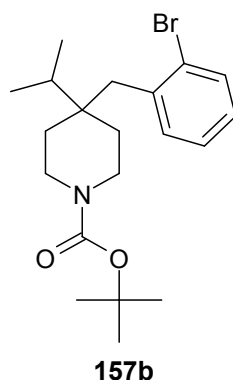
**155:** 37.6 mg (87%). Farbloses Öl. DC: *R<sub>f</sub>* = 0.21 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3027, 2920, 2849, 1693, 1672, 1625, 1487, 1444, 1420, 1375, 1327, 1311, 1071, 1031, 1011, 957 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 21.7 °C, TMS):  $\delta$  = 1.98 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.68 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.75 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 4.68 (dd, *J* = 8.4/2.6 Hz, 1 H, NCH=CH), 4.83 (dd, *J* = 8.4/2.6 Hz, 1 H, NCH=CH), 6.34 (dd, *J* = 8.4/1.6 Hz, 1 H, NCH=CH), 6.95 (dd, *J* = 8.2 Hz, 2 H, CH<sub>ar.</sub>, ortho), 7.02 (dd, *J* = 8.4/1.6 Hz, 1 H, NCH=CH), 7.06–7.13 (m, 2 H, CH<sub>ar.</sub>, ortho), 7.17–7.22 (m, 1 H, CH<sub>ar.</sub>, para), 7.22–7.27 (m, 2 H, CH<sub>ar.</sub>, meta), 7.34 (dd, *J* = 8.5 Hz, 2 H, CH<sub>ar.</sub>, ortho) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 19.7 °C, TMS):  $\delta$  = 21.2 (q, 1 C, COCH<sub>3</sub>), 41.6 (s, 1 C, (NCH=CH)<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>Ph)(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br)), 48.4 (t, 1 C, (CH<sub>2</sub>Ph), 49.6 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 113.2 (d, 1 C, NCH=CH), 113.8 (d, 1 C, NCH=CH), 120.2 (s, 1 C, C<sub>ar.</sub>, CBr), 121.7 (d, 1 C, NCH=CH), 123.5 (d, 1 C, NCH=CH), 126.3 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>, para), 127.7 (d, 2 C, C<sub>ar.</sub>, meta), 130.7 (d, 2 C, C<sub>ar.</sub>, ortho, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 130.7 (d, 2 C, C<sub>ar.</sub>, ortho), 132.3 (d, 2 C, C<sub>ar.</sub>, meta, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 136.6 (s, 1 C, C<sub>ar.</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 137.1 (s, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 165.9 (s, 1 C, COCH<sub>3</sub>) ppm. *M* (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrNO) = 382.30. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>) *m/z* (%): 382 (93, [M+H]<sup>+</sup>), 290 (14), 213 (12), 212 (46), 170 (20). HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M + H]<sup>+</sup> ber. für C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>BrNO: 382.0807; gef. 382.0803.



**4-Benzyl-4-(2-brombenzyl)piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (157a)****157a**

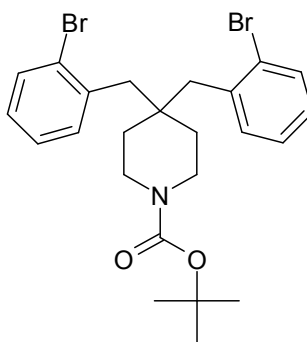
Nach **AAV 9** wurde das Dihydropyridinderivat **96a** (74.0 mg, 0.167 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.84 mL) zu einer Lösung von  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (26.3 mg, 0.418 mmol) in MeOH (0.51 mL) gegeben. HCl in  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.84 mL) wurde zugesetzt. Nach 1 h Rühren bei RT wurde auf KOH (5 M) geschüttet und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  15 mL) extrahiert. Das Rohprodukt wurde in  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (0.5 M, 1.0 mL) und Dioxan (1.0 mL) gelöst, mit Di-*tert*-butyldicarbonat (182 mg, 0.835 mmol) versetzt und 24 h bei RT gerührt. Nach Reinigung durch SC ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 95:05) wurde ein farbloses Öl erhalten.

**157a:** 55.7 mg (75%). Farbloses Öl. IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3061, 30041, 2859, 1692, 1423, 1365, 1279, 1243, 1172, 1143, 1024  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.39 (s, 9 H,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.42 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.52 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.84 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.86 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 3.33 (ddd,  $J$  = 13.4/10.0/3.3 Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.70 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 7.03–7.07 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ), 7.12–7.17 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ), 7.17–7.27 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ), 7.21–7.32 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ), 7.54 (dd,  $J$  = 8.4/1.2 Hz, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28.4 (q, 3 C,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.9 (t, 2 C,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 37.6 (s, 1 C,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 39.3 (t, 2 C,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 42.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 43.4 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 79.3 (s, 1 C,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 126.3 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 126.8 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar., para}}$ , CBr), 127.8 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 128.0 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar., meta}}$ ), 131.0 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar., ortho}}$ ), 132.8 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 133.2 (d, 1 C,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 137.7 (s, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 137.8 (s, 1 C,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 155.1 (s, 1 C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_2$ ) = 444.42. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 390 (76), 389 (15), 388 (100,  $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ ). HRMS ( $\text{EI}^+$ ):  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{Br}$ , 443.1460; gef. 443.1456.

**4-(2-Brombenzyl)-4-isopropyl-piperidin-1-carbosäure-*tert*-butylester (157b)**

Nach **AAV 9** wurde das Dihydropyridinderivat **96g** (90.0 mg, 0.20 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) zu einer Lösung von  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (31.4 mg, 0.50 mmol) in MeOH (1.5 mL) gegeben. HCl in  $\text{Et}_2\text{O}$  (1.0 mL, 1 M) wurde zugesetzt. Nach 1 h Rühren bei RT wurde auf KOH Lösung (5 M) geschüttet und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 15$  mL) extrahiert. Das Rohprodukt wurde in  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (0.5 M, 1.0 mL) und Dioxan (1.0 mL) gelöst, mit Di-*tert*-butyldicarbonat (48.0 mg, 0.22 mmol) versetzt und 18 h bei RT gerührt. Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 20$  mL). Nach Reinigung durch SC ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 95:05–9:1) wurde ein farbloses Öl erhalten.

**157b**: 64.0 mg (81%). Farbloses Öl. DC:  $R_f = 0.32$  ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 9:1). IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3060, 2966, 2938, 2863, 1693, 1469, 1414, 1364, 1241, 1169, 1153, 1024, 755 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 22.6 °C, TMS):  $\delta = 1.00$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 6 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.26 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.38 (s, 9 H,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.75 (dd,  $J = 14.1/2.6$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.28 (sept, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.76 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 2.93 (t,  $J = 12.2$  Hz, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.73 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 7.06 (td,  $J = 7.4/1.8$  Hz, 1 H,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 7.13 (dd,  $J = 7.6/1.7$  Hz, 1 H,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 7.22 (td,  $J = 7.5/1.2$  Hz, 1 H,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 7.55 (dd,  $J = 8.0/1.2$  Hz, 1 H,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 17.5 °C, TMS):  $\delta = 16.5$  (q, 2 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.4 (d, 1 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 28.4 (q, 3 C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 30.6 (t, 2 C,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 38.1 (s, 1 C,  $(\text{NCH}_2\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br})$ ), 38.4 (d, 1 C,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 79.2 (s, 1 C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 126.7 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 126.9 (s, 1 C, CBr), 127.7 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 133.1 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 138.1 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 155.2 (s, 1 C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm. M ( $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{Br}$ ) = 396.37. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 342 (100,  $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$ ), 343 (20), 340 (50), 260 (13), 170 (17). HRMS (EI, 70 eV):  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{Br}$ , 395.1460; gef. 395.1463.

**4,4-Bis-(2-brombenzyl)piperidin-1-carbosäure-*tert*-butylester (157c)****157c**

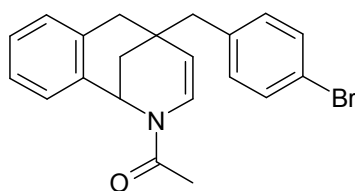
Nach **AAV 3** aus **80** (185 mg, 0.746 mmol), TIPSOTf (**25**) (229 mg, 0.746 mmol) und Bis(2-brombenzyl)magnesium (1.49 mmol, 6.48 mL in Et<sub>2</sub>O) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,0 mL) 18 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde auf PP (25 mL) gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) extrahiert. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach **AAV 9** wurde das Rohprodukt Dihydropyridinderivat **96e** (429 mg, 0.746 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.7 mL) zu einer Lösung von NaBH<sub>3</sub>CN (118 mg, 1.87 mmol) in MeOH (5.7 mL) gegeben. HCl in Et<sub>2</sub>O (3.73 mL) wurde zugesetzt. Nach 1 h Rühren bei RT wurde auf KOH (5 M) gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Das Rohprodukt wurde in NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (0.5 M, 3.8 mL) und Dioxan (3.8 mL) gelöst, mit Di-*tert*-butyldicarbonat (179 mg, 0.821 mmol) versetzt und 24 h bei RT gerührt. Nach Reinigung durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 95:05–9:1) wurde ein farbloses Öl erhalten.

**157c**: 89.8 mg (23%). Farbloses Öl. DC: *R*<sub>f</sub> = 0.25 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 9:1).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3059, 3006, 2974, 2933, 2861, 1692, 1470, 1426, 1365, 1278, 1242, 1171, 1143, 1023, 972 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 16.5 °C, TMS):  $\delta$  = 1.40 (s, 9 H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.59 (s, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.00 (s, 4 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 3.50–3.58 (m, 4 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 7.02–7.15 (m, 4 H, H<sub>ar.</sub>), 7.23 (td, *J* = 7.6/1.2 Hz, 2 H, H<sub>ar.</sub>), 7.56 (dd, *J* = 8.0/1.1 Hz, 2 H, H<sub>ar.</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 18.0 °C, TMS):  $\delta$  = 28.6 (q, 3 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 32.5 (t, 2 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 39.2 (s, 1 C, (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br)<sub>2</sub>), 39.8 (t, 2 C, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 41.8 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 79.6 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 127.0 (s, 2 C, CCB<sub>r</sub>CHCHCHCH), 127.0 (d, 2 C, CCB<sub>r</sub>CHCHCHCH), 128.1 (d, 2 C, CCB<sub>r</sub>CHCHCHCH), 132.9 (d, 2 C, CCB<sub>r</sub>CHCHCHCH), 133.4 (d, 2 C, CCB<sub>r</sub>CHCHCHCH), 138.0 (s, 2 C, C<sub>ar.</sub>), 155.2 (s,

1 C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm. M ( $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Br}_2$ ) = 523.31. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 467 (100,  $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$ ). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $[\text{M} + \text{H} - t\text{Bu}]^+$  ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{NO}_2$ , 466.0017; gef. 466.0017.

**1-[5-(4-Brombenzyl)-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-3-en-2-yl]ethanon (178)**



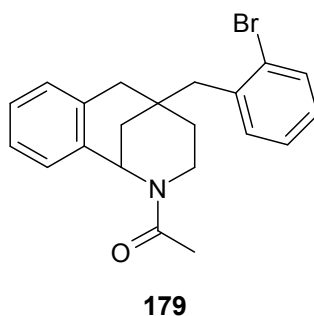
**178**

Nach **AAV 8** aus **155** (33.5 mg, 0.088 mmol) gelöst in Dioxan · HCl (4.82 mmol, 1.20 mL). Reaktionszeit 24 h bei RT. Die Reaktion wurde mit Phosphatpuffer pH 7 (5.0 mL) gestoppt und die Mischung wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL) extrahiert. Nach Reinigung durch SC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , *n*-Pentan/EtOAc = 9.5:0.5 und 9:1) wurde ein farbloses Öl erhalten.

**178:** 31.5 mg (94%). Farbloses Öl. DC:  $R_f$  = 0.25 ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , *n*-Pentan/EtOAc = 9:1). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3355, 2920, 2851, 1664, 1631, 1579, 1487, 1417, 1346, 1256, 1071, 1012  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, 21.9 °C, TMS):  $\delta$  = 1.78–1.89 (m, 2 H,  $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CCH}=\text{CH}$ ), 2.07 (s, 0.95 × 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.46 (s, 0.05 × 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.72 (dd,  $J$  = 16.6/1.5 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 2.73 (d,  $J$  = 13.36 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 2.86 (d,  $J$  = 13.36 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 2.88 (d,  $J$  = 16.57 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 4.82 (dd,  $J$  = 8.2/2.1 Hz, 0.95 × 1 H,  $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CCH}=\text{CH}$ ), 4.95 (dd,  $J$  = 8.3/2.1 Hz, 0.05 × 1 H,  $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CCH}=\text{CH}$ ), 5.16 (t,  $J$  = 3.1 Hz, 0.05 × 1 H,  $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CCH}=\text{CH}$ ), 5.99 (t,  $J$  = 2.9 Hz, 0.95 × 1 H,  $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CCH}=\text{CH}$ ), 6.40 (dd,  $J$  = 8.3/1.0 Hz, 1 H,  $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CCH}=\text{CH}$ ), 6.99–7.22 (m, 5 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ), 7.40–7.46 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ), 7.47–7.51 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ) ppm. Rotamerenverhältnis: 95:05.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz, 22.7 °C, TMS):  $\delta$  = 21.5 (q, 1 C, major,  $\text{COCH}_3$ ), 22.2 (q, 1 C, minor,  $\text{COCH}_3$ ), 33.5 (t, 1 C,  $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CCH}=\text{CH}$ ), 34.3 (s, 1 C,  $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CCH}=\text{CH}$ ), 41.9 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 46.6 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 47.0 (d,

1 C, NCH(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)CH<sub>2</sub>CCH=CH), 114.5 (d, 1 C, NCH=CH), 120.5 (s, 1 C, CBr), 124.4 (d, 1 C, NCH=CH), 126.5 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 127.7 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 128.7 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 129.8 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 131.2 (d, 2 C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>meta</sub>), 132.2 (d, 2 C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>ortho</sub>), 135.3 (s, 1 C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CNCH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>C=C), 135.8 (s, 1 C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CNCH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>C=C), 136.2 (s, 1 C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 167.3 (s, 1 C, COCH<sub>3</sub>) ppm. M (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrNO) = 382.30. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>) *m/z* (%): 385 (23), 384 (93), 383 (29), 382 (100, M<sup>+</sup>). HRMS (EI, 70 eV): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrNO, 381.0728; gef. 381.0753.

**1-[5-(2-Brombenzyl)-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-2-yl]ethanon (179)**

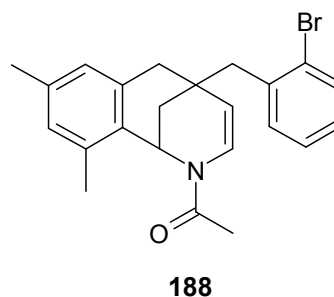
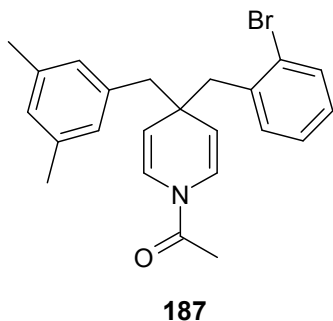


Eine Lösung von **86** (50.0 mg, 0.131 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.66 mL) wurde zu einer frisch bereiteten Lösung von NaBH<sub>4</sub> (9.91 mg, 0.262 mmol), gelöst in TFA (2.99 g, 26.2 mmol, 2.0 mL) gegeben. Nach 3 h Rühren bei RT auf NaOH (2 M, 10 mL) gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL) extrahiert. Reinigung durch SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2–6:4) wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**179:** 45.4 mg (90%). Farbloser Feststoff, Smp.: 48 °C. DC: *R<sub>f</sub>* = 0.16 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3060, 3003, 2918, 2850, 1637, 1469, 1421, 1023, 986, 760, 729 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 18.3 °C, TMS):  $\delta$  = 1.61–1.74 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.86 (d, *J* = 2.6 Hz, 0.70 × 2 H, NCH(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)CH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.88–1.93 (m, 0.30 × 2 H, NCH(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)CH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.98 (s, 0.70 × 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.31 (s, 0.30 × 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.32–2.44 (m, 0.30 × 1 H, NCH(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)CH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.80 (d, *J* = 17.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.89 (d, *J* = 3.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 2.94 (m, 0.70 × 1 H, NCH(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)CH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.02 (d, *J* = 17.7 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3.40–3.48 (m, 0.70 × 1 H, NC(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)CH<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.34 (dt, *J* = 13.7/3.8 Hz, 0.30 × 1 H,

$\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 4.99 (s,  $0.30 \times 1 \text{ H}$ ,  $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 5.97 (s,  $0.70 \times 1 \text{ H}$ ,  $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 7.04–7.15 (m, 3 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ), 7.14–7.29 (m, 4 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ), 7.57 (dd,  $J = 8.0/0.6 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ) ppm. Rotamerenverhältnis: 70:30.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $17.8^\circ\text{C}$ , TMS):  $\delta = 21.9$  (q, 1 C, minor + major,  $\text{COCH}_3$ ), 34.3 (s, 1 C, major,  $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 34.3 (s, 1 C, minor,  $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 34.6 (t, 1 C, minor,  $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 35.7 (t, 1 C, major,  $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 36.6 (t, 1 C, minor,  $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 37.5 (t, 1 C, minor,  $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 38.1 (t, 1 C, major,  $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 39.1 (t, 1 C, minor + major,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 39.8 (t, 1 C, major,  $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 47.4 (d, 1 C, major,  $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 48.4 (t, 1 C, minor + major,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 53.7 (d, 1 C, minor,  $\text{NCH}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ), 126.2 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 126.2 (s, 1 C, major, CBr), 126.3 (s, 1 C, minor, CBr), 126.3 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 126.9 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 126.9 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 127.6 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 127.7 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 128.0 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 128.1 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 128.2 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 128.2 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 128.2 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 129.1 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 132.6 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 132.6 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 133.2 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 133.3 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 133.9 (s, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 134.9 (s, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 136.9 (s, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 136.9 (s, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 137.6 (s, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 137.8 (s, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 167.7 (s, 1 C, minor,  $\text{COCH}_3$ ), 168.3 (s, 1 C, major,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NOBr}$ ) = 384.32. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 384 (100,  $\text{M}^+$ ), 385 (39), 306 (10), 160 (10), 143 (20), 117 (11). HRMS (EI, 70 eV):  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NOBr}$ , 383.0885; gef. 383.0881.

**1-[4-(2-Brombenzyl)-4-(3,5-dimethylbenzyl)-pyridin-1(4*H*)-yl]ethanon (187) und 1-[5-(2-Brombenzyl)-7<sup>3</sup>,7<sup>5</sup>-dimethyl-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-3-en-2-yl]ethanon (188)**



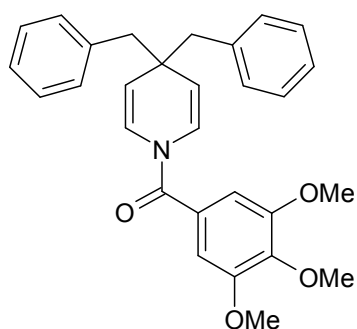
Nach **AAV 3** wurde **80** (278 mg, 1.12 mmol), TIPSOTf (**25**) (0.30 mL, 1.12 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.5 mL) und Bis(2-brombenzyl)magnesium (7.0 mL, 0.35 M in Et<sub>2</sub>O), Reaktionszeit 24 h bei -78 °C gerührt. Die Reaktion wurde mit PP (20 mL) abgebrochen, und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und einrotiert. Es wurde versucht, das Rohprodukt durch SC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, *n*-Pentan) zu reinigen. Nach **AAV 4** wurde das nach SC erhaltene (roh)-Produkt **186** (588 mg, 1.12 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.5 mL) gelöst. Nach versetzen mit AcCl (176 mg, 2.24 mmol, 0.16 mL) wurde 24 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit Phosphatpuffer pH 7 (25 mL) abgebrochen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 mL) extrahiert. Nach Reinigung durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2) wurde **187** als farbloses Öl, **188** als farbloser Feststoff erhalten.

**187:** 29.9 mg (6.5%). Farbloses Öl. DC: *R*<sub>f</sub> = 0.23 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3014, 2915, 1693, 1671, 1625, 1469, 1440, 1419, 1329, 1311, 1052, 1024, 958 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>, 19.1 °C, TMS):  $\delta$  = 1.97 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 6 H, CH<sub>3</sub>), 2.80 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.88 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 3.01 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 4.92 (dd, *J* = 8.4/2.7 Hz, 1 H, NCH=CH), 4.99 (dd, *J* = 8.4/2.7 Hz, 1 H, NCH=CH), 6.34 (dd, *J* = 8.4/1.7 Hz, 1 H, NCH=CH), 6.78 (s, 2 H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.85 (s, 1 H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.99–7.03 (m, 2 H, NCH=CH, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 7.12–7.15 (m, 2 H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CHCl<sub>3</sub>, 19.1 °C, TMS):  $\delta$  = 21.2 (q, 1 C, COCH<sub>3</sub>), 21.3 (q, 2 C, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 42.6 (s, 1 C, (NCH=CH)<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>Ph)(CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 47.2 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 50.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 113.5 (d, 1 C, NCH=CH), 114.1 (d, 1 C,

NCH=CH), 121.6 (d, 1 C, NCH=CH), 123.3 (d, 1 C, NCH=CH), 126.2 (s, 1 C, CBr), 126.5 (d, 1 C, CCB<sub>2</sub>CHCHCHCH), 127.8 (d, 1 C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 128.0 (d, 1 C, (CH)<sub>3</sub>C<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 128.7 (d, 2 C, (CH)<sub>3</sub>C<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 132.5 (d, 1 C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 132.6 (d, 1 C, CCB<sub>2</sub>CHCHCHCH), 136.9 (s, 1 C, (CH)<sub>3</sub>C<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 137.1 (s, 2 C, (CH)<sub>3</sub>C<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 137.7 (s, 1 C, CCB<sub>2</sub>CHCHCHCH), 165.9 (s, 1 C, COCH<sub>3</sub>) ppm. M (C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BrNO) = 410.36. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>) *m/z* (%): 413 (31), 412 (57), 410 (90, [M+H]<sup>+</sup>), 292 (80), 290 (100). HRMS (ESI<sup>+</sup>): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>NOBr, 409.1041; gef. 409.1041.

**188:** 156 mg (34%). Farbloser Feststoff, Smp.: 62 °C. DC: *R<sub>f</sub>* = 0.23 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3054, 3006, 2919, 2856, 1668, 1633, 1471, 1440, 1411, 1375, 1344, 1250, 1049, 1024, 756 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20.4 °C, TMS):  $\delta$  = 1.88–1.97 (m, 2 H, NCH=CHCCH<sub>2</sub>CH), 2.07 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.23 (s, 3 H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.30 (s, 3 H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.82 (dd, *J* = 16.3/1.20 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.92 (d, *J* = 16.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.01 (d, 13.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 3.11 (d, 13.5 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 5.01 (dd, *J* = 8.1/1.7 Hz, 1 H, NCH=CH), 6.06 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H, NCH=CHCCH<sub>2</sub>CH), 6.39 (dd, *J* = 8.1/1.0 Hz, 1 H, NCH=CH), 6.74 (s, 1 H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.83 (s, 1 H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.08 (ddd, *J* = 8.0/6.7/2.4 Hz, 1 H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 7.19–7.29 (m, 2 H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 7.57 (dd, *J* = 8.0/0.9 Hz, 1 H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 18.7 °C, TMS):  $\delta$  = 20.2 (q, 1 C, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.9 (q, 1 C, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.9 (q, 1 C, COCH<sub>3</sub>), 34.9 (t, 1 C, NCH=CHCCH<sub>2</sub>CH), 35.7 (s, 1 C, NCH=CHCCH<sub>2</sub>CH), 42.8 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 44.7 (d, 1 C, NCH=CHCCH<sub>2</sub>CH), 45.0 (t, 1 C, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 117.4 (d, 1 C, NCH=CH), 124.9 (d, 1 C, NCH=CH), 126.0 (s, 1 C, CBr), 126.9 (d, 1 C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 127.2 (d, 1 C, CC(CH<sub>3</sub>)CHC(CH<sub>3</sub>)CHC), 128.1 (d, 1 C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 129.4 (d, 1 C, CC(CH<sub>3</sub>)CHC(CH<sub>3</sub>)CHC), 130.3 (s, 1 C, CC(CH<sub>3</sub>)CHC(CH<sub>3</sub>)CHC), 132.2 (d, 1 C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 133.2 (d, 1 C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 136.7 (s, 1 C, CC(CH<sub>3</sub>)CHC(CH<sub>3</sub>)CHC), 137.1 (s, 1 C, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br), 137.2 (s, 1 C, CC(CH<sub>3</sub>)CHC(CH<sub>3</sub>)CHC), 137.8 (s, 1 C, CC(CH<sub>3</sub>)CHC(CH<sub>3</sub>)CHC), 167.3 (s, 1 C, COCH<sub>3</sub>) ppm. M (C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BrNO) = 410.36. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>) *m/z* (%): 413 (25), 412 (100), 411 (31), 410 (98, [M+H]<sup>+</sup>), 409 (8). HRMS (EI, 70 eV) M<sup>+</sup> ber. für C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BrNO, 409.1041; gef. 409.1042.



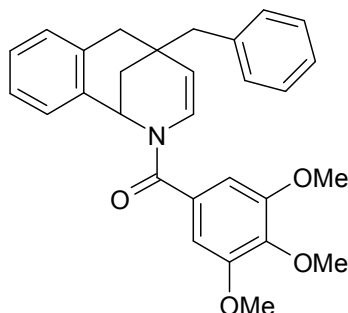
**(4,4-Dibenzyl-pyridin-1(4*H*)-yl)-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanon (192)****192**

Nach **AAV 10** aus 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure (**234**) (157 mg, 0.738 mmol), Pyridiniumchlorid (**222**) (72,4 mg, 0.626 mmol), DCC (**217**) (129 mg, 0.626 mmol) und dem Dihydropyridinderivat **232** (119 mg, 0.284 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL). Nach Erhitzen in der Mikrowelle (3 h, 70 °C) wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel adsorbiert und durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2–7:3) gereinigt.

**192**: 96.2 mg, (74%). Farbloses Öl. DC:  $R_f$  = 0.22 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan:EtOAc = 7:3).

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3060, 3026, 2937, 2840, 1660, 1623, 1583, 1454, 1355, 1294, 1239, 1128, 1004, 956 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, -30 °C, TMS):  $\delta$  = 2.82 (s, 4 H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.75 (s, 3 H, Ph-OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 6 H, Ph-OCH<sub>3</sub>), 4.68 (dd, 1 H,  $J$  = 8.5/2.5 Hz, NCH=CH), 6.07 (dd, 1 H,  $J$  = 8.5/2.5 Hz, NCH=CH), 6.23 (dd, 1 H,  $J$  = 8.5/1.5 Hz, NCH=CH), 6.26 (s, 2 H, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 7.04 (dd, 1 H,  $J$  = 8.5/1.5 Hz, NCH=CH), 7.13–7.18 (m, 4 H, H<sub>ortho</sub>), 7.19–7.24 (m, 2 H, H<sub>para</sub>), 7.24–7.30 (m, 4 H, H<sub>meta</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, -30 °C, TMS):  $\delta$  = 43.3 (s, 1 C, (NC=CH)<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>), 49.8 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>Ph), 56.5 (q, 2 C, OCH<sub>3,meta</sub>), 60.8 (q, 1 C, OCH<sub>3,para</sub>), 105.1 (d, 2 C, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 112.3 (d, 1 C, NC=CH), 115.6 (d, 1 C, NC=CH), 122.8 (d, 1 C, NC=CH), 125.8 (d, 1 C, NC=CH), 126.4 (d, 2 C, C<sub>ar,para</sub>), 127.9 (d, 4 C, C<sub>ar,meta</sub>), 129.2 (s, 1 C, C(CON)CH<sub>2</sub>C(OCH<sub>3</sub>)C(OCH<sub>3</sub>)C(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 131.1 (d, 4 C, C<sub>ar,ortho</sub>), 138.4 (s, 2 C, C<sub>ar</sub>), 139.5 (s, 1 C, C(CON)CH<sub>2</sub>C(OCH<sub>3</sub>)C(OCH<sub>3</sub>)C(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 153.2 (s, 2 C, C(CON)CH<sub>2</sub>C(OCH<sub>3</sub>)C(OCH<sub>3</sub>)C(OCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>), 166.6 (s, 1 C, CHO) ppm. M (C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>) = 455.56. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 456 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 365 (11), 364 (46), 195 (60). HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> ber. für C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>N, 456.2167; gef. 456.21695.

**1-(5-Benzyl-2-aza-7(1,2)-benzenabicyclo[3.2.1]octaphan-3-en-2-yl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanon (193)**



**193**

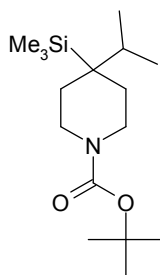
Nach Literatur<sup>97</sup> aus dem Dihydropyridinderivat **192** (150 mg, 0.328 mmol), gelöst in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.7 mL) und Trifluormethansulfonsäure (1.65 mmol, 0.145 mL). Der Ansatz wurde 72 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg (10 mL) gegossen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 80 mL) extrahiert und mit  $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL) gewaschen. Und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Reinigung durch SC ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/ $\text{CH}_3\text{Cl}_3$ /EtOAc = 6:1:4) wurde ein farbloser Feststoff erhalten. **193**: 89.9 mg (60%). Farbloser Feststoff.

Nach **AAV 8** aus **192** (75.0 mg, 0.165 mmol) gelöst in Dioxan · HCl (9.05 mmol, 2.26 mL). Reaktionszeit 26 h bei RT. Die Reaktion wurde mit Phosphatpuffer pH 7 (10 mL) gestoppt und die Mischung wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL) extrahiert. Nach Reinigung durch SC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , *n*-Heptan/EtOAc = 8:2) wurde ein farbloser Feststoff erhalten.

**193**: 71.9 mg (96%). Farbloser Feststoff, Smp.: 161 °C. DC:  $R_f$  = 0.27 ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , *n*-Heptan/EtOAc = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3060, 3008, 2936, 2839, 1655, 1628, 1584, 1367, 1236, 1127, 1005, 900, 758  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 17.3 °C, TMS):  $\delta$  = 1.97 (d,  $J$  = 12.5 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CHCCH}_2\text{CH}$ ), 2.06 (d,  $J$  = 12.8 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CHCCH}_2\text{CH}$ ), 2.76 (d,  $J$  = 16.6 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 2.82 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 2.95 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.79 (s, 6 H,  $\text{ArOMe}_{\text{meta}}$ ), 3.85 (s, 3 H,  $\text{ArOMe}_{\text{para}}$ ), 4.81 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 5.98 (s, 1 H,  $\text{NCHCH}_2$ ), 6.27 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 6.56 (s, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ), 7.05–7.12 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ), 7.16–7.25 (m, 5 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ), 7.27–7.36 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ), 7.77–7.70 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 18.4 °C, TMS):  $\delta$  = 33.8 (t, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CHCCH}_2\text{CH}$ ), 34.8 (s, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CHCCH}_2\text{CH}$ ), 42.3 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 47.0 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ), 48.6 (d, 1 C,

NCH=CHCCH<sub>2</sub>CH), 56.2 (q, 2 C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>meta</sub>), 60.9 (q, 1 C, C(CH<sub>3</sub>)<sub>para</sub>), 105.6 (d, 2 C, CCHC(OCH<sub>3</sub>)C(OCH<sub>3</sub>)C(OCH<sub>3</sub>)CH), 114.6 (d, 1 C, NCH=CH), 125.9 (d, 1 C, NCH=CH), 126.4 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 126.5 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 127.7 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 128.0 (d, 2 C, C<sub>ar.</sub>), 128.8 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 130.1 (s, 1 C, CCHC(OCH<sub>3</sub>)C(OCH<sub>3</sub>)C(OCH<sub>3</sub>)CH), 130.2 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 130.5 (d, 2 C, C<sub>ar.</sub>), 135.6 (s, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 135.9 (s, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 137.3 (s, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 139.5 (s, 1 C, C<sub>Ar.OMe(para)</sub>), 152.9 (s, 2 C, C<sub>Ar.OMe(meta)</sub>), 167.9 (s, 1 C, NCO) ppm. M (C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>) = 455.56. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>) *m/z* (%): 456 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 455 (12), 195 (34), 102 (46). HRMS (EI, 70 eV): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>, 455.2097; gef. 455.2117.

#### 4-Isopropyl-4-trimethylsilyl-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester (197)



**197**

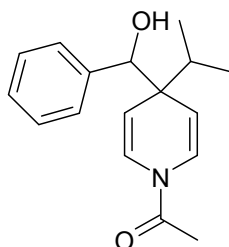
Nach **AAV 9** wurde das Dihydropyridinderivat **53a** (70.3 mg, 0.20 mmol) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) zu einer Lösung von NaBH<sub>3</sub>CN (31.4 mg, 0.50 mmol) in MeOH (1.5 mL) gegeben. HCl in Et<sub>2</sub>O (1.0 mL) wurde zugesetzt. Nach 1 h Rühren bei RT wurde auf KOH (5 M) gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 15 mL) extrahiert. Das Rohprodukt wurde in NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (0.5 M, 1.0 mL) und Dioxan (1.0 mL) gelöst, mit Di-*tert*-butyldicarbonat (48.0 mg, 0.22 mmol) versetzt und 24 h bei RT gerührt. Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 mL). Nach Reinigung durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Pentan/EtOAc = 95:05) wurde ein farbloses Öl erhalten.

**197**: 50.5 mg (84%). Farbloses Öl. DC: *R*<sub>f</sub> = 0.12 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 9:1).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2964, 2894, 1697, 1477, 1452, 1414, 1365, 1278, 1243, 1171, 1152, 1102, 1023, 876, 833, 751 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 21.6 °C, TMS):  $\delta$  = 0.03 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.46 (s, 9 H, CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.52–1.59 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.64–1.72 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.04 (s, 2 H,

$\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.70 (s, 2 H,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20.8 °C, TMS):  $\delta$  = -0.4 (s, 3 C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.8 (q, 2 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.5 (s, 1 C,  $(\text{NCH}_2\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ), 28.4 (d, 1 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 28.7 (q, 3 C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.9 (t, 2 C,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 38.1 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 39.0 (t, 1 C,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 79.3 (s, 1 C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 155.6 (s, 1 C,  $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{Si}$ ) = 299.53. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 228 (9), 244 (100,  $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$ ), 245 (22). HRMS (EI, 70 eV):  $M^+$  ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{Si}$ , 299.2281; gef. 299.2278.

**1-[4-(1-Hydroxy-1-phenylmethyl)-4-isopropyl-1,4-dihydropyridin-1-yl]ethanon  
(212)**



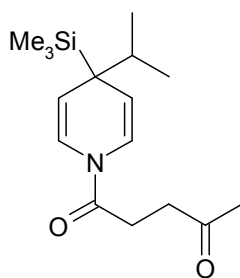
**212**

In einem Schlenkrohr a) wurde TBAF (16.5 mg, 0.063 mmol), zusammen mit Molsieb 4 Å (100 mg) in THF (1.56 mL) gelöst. In einem zweiten Schlenkrohr b) wurde **89a** (150 mg, 0.632 mmol) und Benzaldehyd (**71**) (67.1 mg, 0.632 mmol) in THF (1.56 mL) gelöst. Bei RT wurde die Lösung aus a) während 5 min zur Lösung von b) getropft. Danach wurde die Mischung 4 h bei 65 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit  $\text{MeOH} \cdot \text{HCl}$  (1.26 mmol, 1.01 mL) versetzt und 5 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde mehrmals durch SC ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -Heptan/EtOAc = 7:3–6:4) gereinigt.

**212**: 34.1 mg (20%). Farbloses Öl. DC:  $R_f$  = 0.22 ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -Heptan/EtOAc = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3424, 2960, 2931, 1691, 1669, 1623, 1422, 1378, 1284, 1332, 1314, 1046, 999, 943  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 21.7 °C):  $\delta$  = 0.86 (dd,  $J$  = 9.2/6.9 Hz,  $0.50 \times 6$  H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.99 (t,  $J$  = 6.7 Hz,  $0.50 \times 6$  H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.60–1.75 (m, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.05 (s, 1 H,  $\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ ), 2.14 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 4.54 (dd,  $J$  = 8.6/2.7 Hz,  $0.50 \times 1$  H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 4.67 (dd,  $J$  = 8.7/2.7 Hz,  $0.50 \times 1$  H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 4.70 (s, 1 H,

$\text{CH(OH)Ph}$ ), 4.93 (dd,  $J = 8.5/2.7$  Hz,  $0.50 \times 1$  H,  $\text{NCH=CH}$ ), 5.02 (dd,  $J = 8.7/2.7$  Hz,  $0.50 \times 1$  H,  $\text{NCH=CH}$ ), 6.64 (dd,  $J = 8.6/1.7$  Hz,  $0.50 \times 1$  H,  $\text{NCH=CH}$ ), 6.74 (dd,  $J = 8.6/1.7$  Hz,  $0.50 \times 1$  H,  $\text{NCH=CH}$ ), 7.21–7.33 (m, 5  $\text{H}_{\text{ar}}$ ,  $0.50 \times 1$  H,  $\text{NCH=CH}$ ), 7.41 (dd,  $J = 8.6/1.7$  Hz, 1 H,  $0.50 \times 1$  H,  $\text{NCH=CH}$ ) ppm. Rotamerenverhältnis: 1:1.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 18.4 °C):  $\delta = 17.7$  (q, 1 C, major,  $\text{CH(CH}_3\text{)(CH}_3\text{)}$ ), 17.9 (q, 1 C, minor,  $\text{CH(CH}_3\text{)(CH}_3\text{)}$ ), 18.4 (q, 1 C, minor,  $\text{CH(CH}_3\text{)(CH}_3\text{)}$ ), 18.7 (q, 1 C, major,  $\text{CH(CH}_3\text{)(CH}_3\text{)}$ ), 21.4 (q, 1 C, minor + major,  $\text{COCH}_3$ ), 32.7 (d, 1 C, major,  $\text{CH(CH}_3\text{)}_2$ ), 32.8 (d, 1 C, minor,  $\text{CH(CH}_3\text{)}_2$ ), 48.7 (s, 1 C, minor or major,  $(\text{NCH=CH})_2\text{C(CH(CH}_3\text{)}_2)(\text{CH(OH)Ph})$ ), 48.8 (s, 1 C, minor or major,  $(\text{NCH=CH})_2\text{C(CH(CH}_3\text{)}_2)(\text{CH(OH)Ph})$ ), 76.7 (d, 1 C, major,  $\text{CH(OH)Ph}$ ), 76.9 (d, 1 C, minor,  $\text{CH(OH)Ph}$ ), 108.9 (d, 2 C, minor + major,  $\text{NCH=CH}$ ), 123.3 (d, 1 C, minor,  $\text{NCH=CH}$ ), 124.5 (d, 1 C, major,  $\text{NCH=CH}$ ), 124.9 (d, 1 C, major,  $\text{NCH=CH}$ ), 125.8 (d, 1 C, minor,  $\text{NCH=CH}$ ), 127.5 (d, 4 C, minor + major,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 127.9 (d, 1 C, minor,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 128.0 (d, 1 C, major,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 140.2 (s, 1 C, minor or major,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 140.5 (s, 1 C, minor or major,  $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 166.2 (s, 1 C, minor,  $\text{COCH}_3$ ), 166.2 (s, 1 C, major,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ ) = 271.36. MS (FAB, 3-NBA)  $m/z$  (%): 272 (20  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ , 272.1651; gef. 272.1647.

### 1-(4-Isopropyl-4-trimethylsilyl-pyridin-1(4*H*)-yl)pentan-1,4-dion (213a)



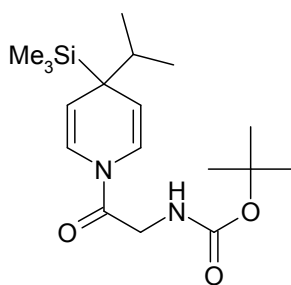
**213a**

Nach **AAV 10** aus Lävulinsäure (**221**) (429 mg, 3.69 mmol), DCC (**217**) (644 mg, 3.12 mmol), Pyridiniumchlorid (**222**) (361 mg, 3.12 mmol) und dem Dihydropyridinderivat **53a** (500 mg, 1.42 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) suspendiert und bei RT 1 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und es wurden 1.68 g eines beigen Feststoffs erhalten, Dieser wurde auf Kieselgel adsorbiert und

durch SC ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 7:3) gereinigt. Es wurde ein farbloses Öl (334 mg, 80%) erhalten.

**213a:** Farbloses Öl, 334 mg, (80%). DC:  $R_f$  = 0.29 ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3583, 2958, 2878, 2358, 1721, 1666, 1612, 1411, 1289, 1165, 1122, 1000, 906, 837, 749  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 500 MHz, 19.6 °C, TMS):  $\delta$  = 0.05 (s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.94 (d,  $J$  = 7 Hz, 6 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.72 (sept,  $J$  = 7 Hz, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.17 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.51–2.67 (m, 2 H,  $\text{CO}(\text{CH}_2)$ ), 2.70–2.81 (m, 2 H,  $\text{CON}(\text{CH}_2)$ ), 4.69 (dd,  $J$  = 8.0/2.5 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 4.76 (dd,  $J$  = 8.0/2.5 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 6.54 (dd,  $J$  = 8.0/1.5 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 6.98 (dd,  $J$  = 8.0/1.5 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 100 MHz, 18.7 °C, TMS):  $\delta$  = 2.86 (q, 3 C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 20.0 (q, 2 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 19.7 (q, 1 C,  $\text{COCH}_3$ ), 34.3 (s, 1 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 37.2 (s, 1 C,  $\text{CCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 37.9 (t, 1 C,  $\text{CH}_2$ ), 113.3 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 114.0 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 121.6 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 122.5 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 166.8 (s, 1 C, CON), 207.6 (s, 1 C, CO) ppm. M ( $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Si}$ ) = 293.49. MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 294 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 194 (23), 232 (26), 122 (26). HRMS (EI, 70 eV):  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Si}$ , 293.18111; gef. 293.18251.

**[2-(4-Isopropyl-4-trimethylsilyl-1,4-dihydropyridin-1-yl)-2-oxoethyl]-tert-butylester (213b)**

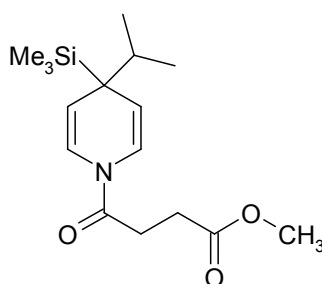


**213b**

Nach **AAV 10** wurde BOC-Glycin (**224**) (129 mg, 0.738 mmol), DCC (**217**) (129 mg, 0.625 mmol), Pyridiniumchlorid (**222**) (72.2 mg, 0.625 mmol) und das Dihydropyridinderivat **53a** (100 mg, 0.284 mmol)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.0 mL) suspendiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde das Lsm. im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel adsorbiert und durch SC ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 8.5:1.5) gereinigt.

**213b:** 89.1 mg, (89%). Farbloses Öl. DC:  $R_f = 0.37$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -Heptan/EtOAc = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3427, 3346, 1718, 1669, 1614, 1499, 1390, 1249, 1169, 905, 836, 747 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $16.3^\circ\text{C}$ , TMS):  $\delta = 0.05$  (s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.94 (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 6 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.43 (s, 9 H,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.74 (sept,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.93 (dd,  $J = 17.3/4.5 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{NCOCH}_2\text{NHCO}_2t\text{Bu}$ ), 4.01 (dd,  $J = 17.3/4.5 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{NCOCH}_2\text{NHCO}_2t\text{Bu}$ ), 4.77 (dd,  $J = 8.4/2.6 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 4.85 (dd,  $J = 8.4/2.6 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 5.42 (s<sub>br.</sub>, 1 H,  $\text{NCOCH}_2\text{NHCO}_2t\text{Bu}$ ), 6.37 (dd,  $J = 8.5/1.4 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 7.00 (dd,  $J = 8.5/1.4 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $19.0^\circ\text{C}$ , TMS):  $\delta = -2.98$ , (q, 3 C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.90 (q, 2 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 28.44 (q, 3 C,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 34.13 (d, 1 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 37.43 (s, 1 C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 42.55 (t, 1 C,  $\text{NCOCH}_2\text{NHCO}_2t\text{Bu}$ ), 79.78 (s, 1 C,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 114.20 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 114.28 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 120.89 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 121.11 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 155.9 (s, 1 C,  $\text{CO}_2t\text{Bu}$ ), 163.6 (s, 1 C, NCO) ppm. M ( $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ ) = 352.22. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 353 (24,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 253 (10), 297 (72), 196 (12), 122 (100). HRMS (EI, 70 eV):  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ , 352.21823, gef. 352.21775.

**4-(4-Isopropyl-4-trimethylsilyl-pyridin-1(4H)-yl)-4-oxobuttersäuremethylester (213c)**



**213c**

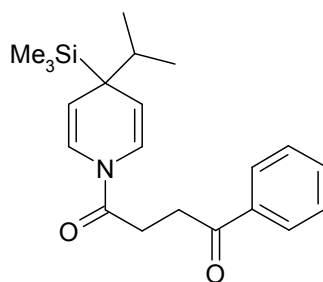
Nach **AAV 10** wurde Bernsteinsäuremonomethylester (**225**) (97.5 mg, 0.738 mmol), DCC **217** (129 mg, 0.625 mmol), Pyridiniumchlorid (**222**) (72.2 mg, 0.625 mmol) und das Dihydropyridinderivat **53a** (100 mg, 0.284 mmol)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.0 mL) suspendiert, und 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel adsorbiert und durch SC ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -Heptan/EtOAc = 8.5:1.5) und SC ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -Heptan/EtOAc = 8.5:1.5) gereinigt.

**213c:** 70.6 mg (80%). Farbloses Öl. DC:  $R_f = 0.36$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2956, 2878, 1741, 1667, 1413, 1353, 1248, 1168, 906, 836 \text{ cm}^{-1}$ .

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 400 MHz, 16.8 °C, TMS):  $\delta = 0.06$  (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.94 (d,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.73 (sept,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.59–2.70 (m, 4 H, NCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>), 4.70 (dd,  $J = 8.5/2.6 \text{ Hz}$ , 1 H, NCH=CH), 4.78 (dd,  $J = 8.5/2.6 \text{ Hz}$ , 1 H, NCH=CH), 6.52 (dd,  $J = 8.5/1.6 \text{ Hz}$ , 1 H, NCH=CH), 7.00 (dd,  $J = 8.5/1.6 \text{ Hz}$ , 1 H, NCH=CH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 100 MHz, 16.8 °C, TMS):  $\delta = -2.98$  (q, 3 C, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.9 (q, 2 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.4 (t, 1 C, NCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 29.0 (t, 1 C, NCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 34.2 (d, 1 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 37.2 (s, 1 C, C(Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 52.0 (q, 1 C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 113.0 (d, 1 C, NCH=CH), 113.3 (d, 1 C, NCH=CH), 121.4 (d, 1 C, NCH=CH), 122.2 (d, 1 C, NCH=CH), 166.3 (s, 1 C, NCO), 173.5 (s, 1 C, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.  $M$  (C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>) = 309.48. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 115 (11), 236 (8), 122 (26), 310 (100, [M+H]<sup>+</sup>). HRMS (EI, 70 eV):  $M^+$  ber. für C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>, 309.17603, gef. 309.17708. C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> (309.48): ber. C 62.10, H 8.79, N 4.53; gef. C 62.06, H 8.53, N 4.60.

#### 1-(4-Isopropyl-4-trimethylsilyl-pyridin-1(4*H*)-yl)-4-phenylbutan-1,4-dion (213d)



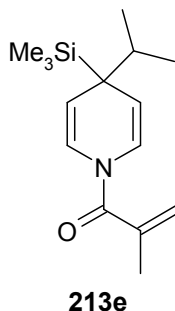
**213d**

Nach **AAV 10** wurde 4-Oxo-4-phenylbuttersäure (**226**) (132 mg, 0.738 mmol), DCC (**217**) (129 mg, 0.625 mmol), Pyridiniumhydrochlorid (**222**) (72.2 mg, 0.625 mmol) und das Dihydropyridinderivat **53a** (100 mg, 0.284 mmol) unter Argon in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL) suspendiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde Wasser (0.1 mL) zugesetzt und das Schlenkrohr auf ein Eisbad gestellt, um den Harnstoff auszufällen. Dieser wurde abgesaugt, mit wenig eiskaltem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen und das Filtrat auf Phosphatpuffer pH 7 (10 mL) gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 30 mL) extrahiert. Die



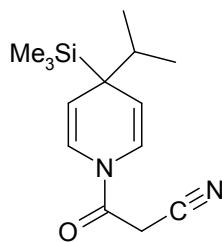
vereinten organischen Extrakte wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und das Lsm. wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel adsorbiert und durch SC ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 8.5:1.5) gereinigt. Das erhaltene farblose Öl (83.8 mg, 82%) wurde durch SC ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 8:2) gereinigt. Es wurde ein farbloser Feststoff (46.1 mg, 45%) erhalten.

**213d:** 46.1 mg, (45%). Farbloser Feststoff, Smp.: 75–76 °C, DC:  $R_f$  = 0.28 ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 8:2). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2957, 2361, 1665, 1612, 1410, 1351, 1289, 1200, 944, 728, 689  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 19.3 °C, TMS):  $\delta$  = 0.07 (s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.96 (dd,  $J$  = 7.0/1.5 Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.74 (sept,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.73–2.86 (m, 2 H,  $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COC}_6\text{H}_5$ ), 3.27–3.38 (m, 2 H,  $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COC}_6\text{H}_5$ ), 4.71 (dd,  $J$  = 8.5/2.5 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 4.77 (dd,  $J$  = 8.5/2.5 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 6.64 (dd,  $J$  = 8.5/1.5 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 7.01 (dd,  $J$  = 8.5/1.5 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 7.46–7.50 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{meta}}$ ), 7.56–7.60 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{para}}$ ), 7.99–8.01 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{ortho}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 125 MHz, 22.3 °C, TMS):  $\delta$  = -2.95 (q, 3 C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.9 (q, 2 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.6 (t, 1 C,  $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COC}_6\text{H}_5$ ), 33.4 (t, 1 C,  $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COC}_6\text{H}_5$ ), 34.2 (d, 1 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 37.2 (s, 1 C,  $(\text{Si}(\text{CH}_3)_3\text{CCH}(\text{CH}_3)_2)$ ), 112.8 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 113.1 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 121.6 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 122.8 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 128.4 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{ar., ortho}}$ ), 129.0 (d, 2 C,  $\text{CH}_{\text{ar., meta}}$ ), 133.4 (d, 1 C,  $\text{CH}_{\text{ar., para}}$ ), 137.3 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 166.7 (s, 1 C, CON), 198.9 (s, 1 C, CO) ppm. M ( $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Si}$ ) = 355.56. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): = 356 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 234 (15), 196 (40), 161 (75), 122 (93), 105 (18). HRMS (ESI $^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{Si}$ , 356.2046 gef. für 356.2038.  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_2\text{Si}$  (355.56): ber. C 70.94, H 8.22, N 3.94; gef. C 70.79, H 8.49, N 4.00.

**1-(4-Isopropyl-4-trimethylsilyl-pyridin-1(4*H*)-yl)-2-methylpropenon (213e)**

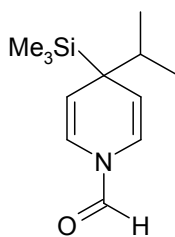
Nach **AAV 10** wurde Pyridiniumchlorid (**222**) (72.2 mg, 0.625 mmol), DCC (**217**) (129 mg, 0.625 mmol), und **53a** (100 mg, 0.284 mmol), in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL) suspendiert. Methacrylsäure (**227**) (63.5 mg, 0.738 mmol) wurde tropfenweise zugesetzt und die Mischung wurde 1 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde auf Kieselgel adsorbiert und durch SC gereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptane/EtOAc = 9:1).

**213e**: 36.0 mg, (44%). Gelbliches Öl. DC: *R<sub>f</sub>* = 0.28 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptane/EtOAc, 9:1). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3083, 3047, 2957, 2878, 1660, 1629, 1451, 1357, 1306, 1247, 1203, 1122, 836, 737 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 16.1 °C, TMS):  $\delta$  = 0.06 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.67–1.79 (m, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.97 (s, 3 H, COC(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>)), 4.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, NCH=CH), 4.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, NCH=CH), 5.17 (s, 1 H, COC(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>)), 5.35 (s, 1 H, COC(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>)), 6.58 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, NCH=CH), 7.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, NCH=CH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 17.6 °C, TMS):  $\delta$  = -3.02 (q, 3 C, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.7 (q, 2 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.1 (q, 1 C, COC(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>)), 33.8 (d, 1 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 37.0 (s, 1 C, (NCH=CH)<sub>2</sub>CSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 112.0 (d, 1 C, NCH=CH), 114.2 (d, 1 C, NCH=CH), 118.1 (t, 1 C, COC(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>)), 121.0 (d, 1 C, NCH=CH), 123.8 (d, 1 C, NCH=CH), 139.3 (s, 1 C, COC(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>)), 167.1 (s, 1 C, COC(CH<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>)) ppm. *M* (C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NOSi) = 263.46. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>) *m/z* (%): 264 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 248 (5), 190 (10). HRMS (EI, 70 eV): *M*<sup>+</sup> ber. für C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NOSi, 263.1727; gef: 263.1705. C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NOSi (263.46): ber. C 68.39, H 9.56, N 5.32; gef. C 68.41, H 9.50, N 5.11.

**3-(4-Isopropyl-4-trimethylsilyl-pyridin-1(4H)-yl)-3-oxopropionitril (213f)****213f**

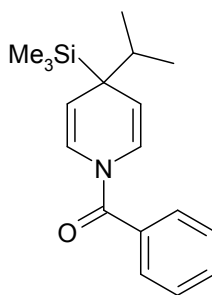
Nach **AAV 10** wurden Cyanessigsäure (**228**) (62.8 mg, 0.738 mmol) DCC (**217**) (129 mg, 0.625 mmol), Pyridiniumchlorid (**222**) (72.2 mg, 0.625 mmol) und das Dihydropyridinderivat **53a** (100 mg, 0.284 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.0 mL) suspendiert. Nach 1 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 320 mg eines gelben Feststoffs erhalten. Dieser wurde auf Kieselgel adsorbiert und durch SC ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 9:1) gereinigt. Es wurde ein Blassgelbes Öl erhalten.

**213f**: 30.3 mg, (41%). Gelbliches Öl. DC:  $R_f$  = 0.19 ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 9:1). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2958, 2879, 2261, 1670, 1615, 1426, 1375, 1272, 1332, 1273, 1250, 1122, 904, 837, 750  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 500 MHz, 21.2 °C, TMS):  $\delta$  = 0.07 (s, 9 H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.95 (d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.73 (sept,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.54 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1 H,  $\text{NCOCH}_2\text{CN}$ ), 3.58 (d,  $J$  = 14.8 Hz, 1 H,  $\text{NCOCH}_2\text{CN}$ ), 4.86 (dd,  $J$  = 8.5/2.5 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 4.95 (dd,  $J$  = 8.5/2.5 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 6.27 (dd,  $J$  = 8.5/2.0 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 6.99 (dd,  $J$  = 8.5/2.0 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 125 MHz, 26.4 °C, TMS):  $\delta$  = -2.95 (q, 3 C,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.9 (q, 2 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.4 (t, 1 C,  $\text{NCOCH}_2\text{CN}$ ), 34.1 (d, 1 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 37.8 (s, 1 C,  $(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{C}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)$ ), 113.9 (s, 1 C, CN), 115.7 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 116.0 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 121.0 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 121.1 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 156.8 (s, 1 C, CON) ppm. M ( $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OSi}$ ) = 262.43. MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ : 263 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 232 (32), 209 (8), 118 (20). HRMS (EI, 70 eV):  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OSi}$ , 262.15015; gef. 262.15220.  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OSi}$  (262.43): ber. C 64.08, H 8.45, N 10.67; gef. C 64.10, H 8.47, N 10.44.

**4-Isopropyl-4-trimethylsilyl-pyridin-1(4*H*)-carbaldehyd (213g)****213g**

Nach **AAV 10** aus Pyridiniumchlorid (**222**) (72.2 mg, 0.625 mmol), DCC (**217**) (129 mg, 0.625 mmol), und **53a** (100 mg, 0.284 mmol), gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL) und gekühlt auf 0 °C. Ameisensäure (**218**) (0.034 mg, 0.738 mmol, 27.9 µL) wurde bei 0 °C tropfenweise zugesetzt. Es wurde weitere 15 min bei 0 °C und dann bei RT weitere 45 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde auf Kieselgel adsorbiert und durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 9:1) gereinigt.

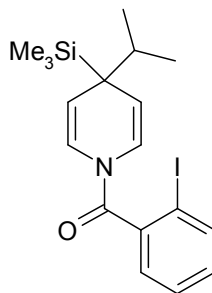
**213g**: 26.6 mg, (41%). Farbloses Öl. DC:  $R_f$  = 0.15 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc, 9:1). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3500, 3364, 2958, 2877, 1697, 1676, 1530, 1414, 1358, 1332, 1273, 1205, 1121 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 500 MHz, 23.1 °C, TMS):  $\delta$  = 0.07 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.95 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.73 (sept,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.69 (dd,  $J$  = 8.4/2.4 Hz, 1 H, NCH=CH), 4.85 (dd,  $J$  = 8.4/2.4 Hz, 1 H, NCH=CH), 4.36 (dd,  $J$  = 8.4/1.6 Hz, 1 H, NCH=CH), 4.83 (dd,  $J$  = 8.4/1.6 Hz, 1 H, NCH=CH), 7.97 (s, 1 H, NCOH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 125 MHz, 25.2 °C, TMS):  $\delta$  = -2.98 (q, 3 C, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.9 (q, 2 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 34.3 (d, 1 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 38.6 (s, 1 C, (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)C(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 112.5 (d, 1 C, NCH=CH), 115.0 (d, 1 C, NCH=CH), 119.5 (d, 1 C, NCH=CH), 122.8 (d, 1 C, NCH=CH), 158.2 (d, 1 C, NCOH) ppm. M (C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NOSi) = 223.39. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 224 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 128 (12). HRMS (EI, 70 eV): M<sup>+</sup>, ber. für C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NOSi, 223.13911; gef. 223.13925.

**(4-Isopropyl-4-trimethylsilyl-pyridin-1(4*H*)-yl)phenylmethanon (213h)****213h**

Nach **AAV 10** wurde Benzoesäure (**229**) (90.1 mg, 0.738 mmol), DCC (**217**) (129.0 mg, 0.625 mmol), Pyridiniumchlorid (**222**) (72.2 mg, 0.625 mmol) und das Dihydropyridinderivat **53a** (100 mg, 0.284 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL) suspendiert, und 2 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel adsorbiert und durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 9:1) gereinigt. Es wurden farblose Kristalle (72.2 mg, 84.9%) erhalten, welche aus Pentan umkristallisiert wurden.

**213h**: 47.7 mg, (56%). Farbloser Feststoff, Smp.: 85 °C. DC:  $R_f$  = 0.53 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3582, 3059, 2957, 2878, 1655, 1611, 1406, 1356, 1305, 1248, 999, 836, 703 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 400 MHz, -20 °C, TMS):  $\delta$  = 0.12 (s, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.94 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.96 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3 H, CHCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.74 (sept,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.55 (dd,  $J$  = 8.5/2.5 Hz, 1 H, NCH=CH), 4.95 (dd,  $J$  = 8.5/2.5 Hz, 1H, NCH=CH), 6.37 (dd,  $J$  = 8.5/1.2 Hz, 1 H, NCH=CH), 7.19 (dd,  $J$  = 8.5/1.2 Hz, 1H, NCH=CH), 7.42–7.51 (m, 5 H, H<sub>ar.</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 125 MHz, 22 °C, TMS):  $\delta$  = -2.86 (q, 3 C, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.0, (q, 2 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 34.2 (d, 1 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 37.6 (s, 1 C, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 111.9 (d, 1 C, NCH=CH), 114.6 (d, 1 C, NCH=CH), 121.9 (d, 1 C, NCH=CH), 124.8 (d, 1 C, NCH=CH), 128.4 (d, 2 C, CH<sub>ar.</sub>, ortho, CH<sub>ar.</sub>, meta), 128.8 (d, 2 C, CH<sub>ar.</sub>, ortho, CH<sub>ar.</sub>, meta), 130.8 (d, 1 C, CH<sub>ar.</sub>, para), 135.1 (s, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 166.1 (s, 1 C, NCO) ppm. M (C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NOSi) = 299.49. MS (ESI)  $m/z$ : 300 (M<sup>+</sup>), 599 (2 M<sup>+</sup>). HRMS (EI, 70 eV): M<sup>+</sup> ber. 299.17055 gef. 299.17142.

**1-(2-Iodphenyl)-1-(4-isopropyl-4-trimethylsilyl-1,4-dihydropyridin-1-yl)methanon (213i)**



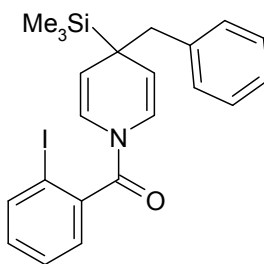
**213i**

Nach **AAV 10** wurden 2-Iodbenzoesäure (**230**) (183 mg, 0.738 mmol) DCC (**217**) (129 mg, 0.625 mmol), Pyridiniumhydrochlorid (**222**) (72.2 mg, 0.625 mmol) und das Dihydropyridinderivat **53c** (100 mg, 0.284 mmol) unter Argon in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL) suspendiert. Nach einer Stunde Rühren bei RT wurde Wasser (0.1 mL) zugesetzt und das Schlenkrohr auf ein Eisbad gestellt, um den Harnstoff auszufällen. Dieser wurde abgesaugt, mit wenig eiskaltem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen und das Filtrat auf Phosphatpuffer pH 7 (10 mL) gegossen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 311 mg eines rotbraunen Öls erhalten. Dieses wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und auf Kieselgel aufgezogen und durch SC (SiO<sub>2</sub>, Heptan/Et<sub>2</sub>O = 8.5:1.5) und SC (SiO<sub>2</sub>, Heptan/Et<sub>2</sub>O = 8:2) gereinigt.

**213i:** Farbloses Öl, 79.9 mg, (66%). DC:  $R_f$  = 0.19 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8.5:1.5). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3104, 2957, 2894, 2877, 1658, 1612, 1410, 1361, 1248, 997, 902, 837, 733 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 16.1 °C, TMS):  $\delta$  = 0.09 (m, 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.93–1.00 (m, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.74 (sept,  $J$  = 6.9 Hz, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.57 (m, 1 H, NCH=CH), 4.97 (ddd,  $J$  = 13.7/8.6/2.4 Hz, 1 H, NCH=CH), 5.99 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H, NCH=CH), 7.12 (td,  $J$  = 7.8/1.6 Hz, 1 H, CCICHCHCHCH), 7.17–7.26 (m, 2 H, NCH=CH, CCICHCHCHCH), 7.42 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H, CCICHCHCHCH), 7.85 (dd,  $J$  = 8.0/0.9 Hz, 1 H, CCICHCHCHCH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 17.9 °C, TMS):  $\delta$  = -2.98 (q, 3 C, major, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -2.56 (q, 3 C, minor, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.8 (q, 2 C, major, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.8 (q, 2 C, minor, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 33.7 (d, 1 C, minor or major CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 33.9 (d, 1 C, minor or major CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 37.3 (s, 1 C, minor or major, (NCH=CH)<sub>2</sub>C(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)(Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 37.5 (s, 1 C, minor or major, (NCH=CH)<sub>2</sub>C(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)(Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)), 92.5 (s, 1 C, minor or major, Cl), 93.0 (s, 1 C,

minor or major, C<sub>I</sub>), 112.5 (d, 1 C, minor, NCH=CH), 113.1 (d, 1 C, major, NCH=CH), 115.3 (d, 1 C, minor + major NCH=CH), 120.6 (d, 1 C, minor, NCH=CH), 120.9 (d, 1 C, major, NCH=CH), 123.1 (d, 1 C, minor, NCH=CH), 123.2 (d, 1 C, major, NCH=CH), 127.8 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 128.1 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 128.4 (d, 1 C, minor or major, C<sub>ar.</sub>), 128.5 (d, 1 C, minor or major, C<sub>ar.</sub>), 130.6 (d, 1 C, minor, C<sub>ar.</sub>), 130.7 (d, 1 C, major, C<sub>ar.</sub>), 139.3 (d, 1 C, minor + major, C<sub>ar.</sub>), 140.9 (s, 1 C, minor + major, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>I), 165.3 (s, 1 C, minor, CHOCH<sub>3</sub>), 165.3 (s, 1 C, major, CHOCH<sub>3</sub>) ppm. M (C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>NIOSi) = 425.39. MS (FAB, 3-NBA) *m/z* (%): 426 (26, [M+H]<sup>+</sup>). HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> ber. für C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>INOSi, 426.0750 gef. 426.0744.

**(4-Benzyl-4-trimethylsilyl-pyridin-1(4*H*)-yl)-(2-iodophenyl)methanon (231)**



**231**

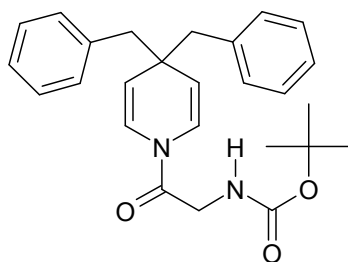
Nach **AAV 10** aus 2-Iodbenzoesäure (**230**) (323 mg, 1.30 mmol), Pyridiniumchlorid (**222**) (127 mg, 1.10 mmol), DCC **217** (227 mg, 1.10 mmol) und dem Dihydropyridinderivat **53c** (200 mg, 0.50 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Reaktionszeit 2 h bei RT. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wurde auf Kieselgel adsorbiert und durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3) gereinigt.

**231**: 165 mg, (66%). Gelbes Harz. DC: *R*<sub>f</sub> = 0.35 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2).

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3383, 2922, 1656. 1613, 1409, 1361, 1247, 1070, 840, cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 400 MHz, 17.0 °C, TMS):  $\delta$  = 0.13 (s, 0.54 x 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.16 (s, 0.46 x 9 H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.68–2.79 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.60 (dd, *J* = 8.56/2.5 Hz, 1 H, NCH=CH), 5.00–5.08 (m, 1 H, NCH=CH), 5.75–5.84 (m, 1 H, NCH=CH), 6.99 (dd, *J* = 8.54/1.61 Hz, 1 H, NCH=CH), 7.02–7.33 (m, 7 H, H<sub>ar.</sub>), 7.33–7.56 (m, 1 H, H<sub>ar.</sub>), 7.74–8.17 (m, 1 H, H<sub>ar.</sub>) ppm. Rotamerenverhältnis: 54:46. <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 100 MHz, 18.6 °C, TMS):  $\delta$  = -4.68 (q, 3 C, major, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.21 (q, 3 C,

minor, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.6 (s, 1 C, minor, (NC=CH)<sub>2</sub>C(Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>Ph), 35.8 (s, 1 C, major, (NC=CH)<sub>2</sub>C(Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>Ph), 42.2 (t, 1 C, major, CH<sub>2</sub>Ph), 42.4 (t, 1 C, minor, CH<sub>2</sub>Ph), 95.7 (s, 1 C, minor + major, Cl), 113.9 (d, 1 C, minor + major, NCH=CH), 116.5 (d, 1 C, minor, NCH=CH), 116.8 (d, 1 C, major, NCH=CH), 121.1 (d, 1 C, minor, NCH=CH), 121.2 (d, 1 C, major, NCH=CH), 123.5 (d, 1 C, minor, NCH=CH), 123.7 (d, 1 C, major, NCH=CH), 126.5 (d, 1 C, minor + major, CH<sub>ar.</sub>), 128.3 (d, 1 C, minor + major, CH<sub>ar.</sub>), 128.4 (d, 1 C, minor + major, CH<sub>ar.</sub>), 128.5 (d, 1 C, minor + major, CH<sub>ar.</sub>), 128.9 (d, 1 C, minor + major, CH<sub>ar.</sub>), 130.6 (d, 1 C, minor, CH<sub>ar.</sub>), 130.6 (d, 1 C, major, CH<sub>ar.</sub>), 131.1 (d, 1 C, minor + major, CH<sub>ar.</sub>), 132.8 (d, 1 C, minor + major, CH<sub>ar.</sub>), 133.0 (s, 1 C, minor + major, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 134.8 (d, 1 C, minor + major, CH<sub>ar.</sub>), 139.7 (d, 1 C, major, CH<sub>ar.</sub>), 139.8 (d, 1 C, minor, CH<sub>ar.</sub>), 141.3 (s, 1 C, major, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>l), 141.4 (s, 1 C, minor, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>l), 142.8 (d, 1 C, minor + major, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>l), 161.8 (s, 1 C, minor + major, CON.) ppm. M (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>) = 473.43. MS (Cl, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>) *m/z* (%): 474 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 382 (14), 231 (17), 105 (13). HRMS (EI, 70 eV): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>NOSil, 473.0672; gef. 473.0704.

**[2-(4,4-Dibenzyl-pyridin-1(4*H*)-yl)-2-oxoethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester**  
**(236a)**



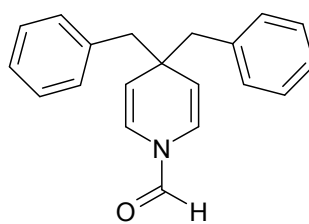
**236a**

Nach **AAV 10** aus BOC-Glycin (**224**) (129 mg, 0.738 mmol), Pyridiniumchlorid (**222**) (72.2 mg, 0.625 mmol) DCC **217** (129 mg, 0.625 mmol) dem Dihydropyridinderivat **232** (119 mg, 0.284 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL), Reaktionszeit 1 h. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel adsorbiert und durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2–7:3) gereinigt.



**236a:** 110 mg, (92%). Farbloser Feststoff, Smp.: 120 °C. DC:  $R_f = 0.29$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -Heptan/EtOAc = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3429, 3352, 3027, 2978, 2930, 1714, 1602, 1496, 1389, 1249, 1168, 1054, 956 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 16.5 °C, TMS):  $\delta = 1.40$  (s, 9 H, OtBu), 2.77 (s, 4 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.78 (d,  $J = 4.64 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{NCOCH}_2\text{NHCO}_2t\text{-Bu}$ ), 4.87 (dd,  $J = 8.4/2.4 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{NCH=CH}$ ), 4.96 (dd,  $J = 8.4/2.4 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{NCH=CH}$ ), 5.19 (d, 1 H,  $\text{NCOCH}_2\text{NHCO}_2t\text{-Bu}$ ), 6.29 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{NCH=CH}$ ), 6.90 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{NCH=CH}$ ), 7.10–7.12 (m, 4 H,  $\text{H}_{\text{ar.,ortho}}$ ), 7.15–7.19 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar.,para}}$ ), 7.22–7.25 (m, 4 H,  $\text{H}_{\text{ar.,meta}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 19.4 °C, TMS):  $\delta = 28.4$  (q, 3 C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 42.4 (t, 1 C,  $\text{NCOCH}_2\text{NHCO}_2t\text{Bu}$ ), 42.5 (s, 1 C,  $(\text{NCH=CH})_2\text{C}(\text{CH}_2\text{Ph})_2$ ), 49.5 (t, 2 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 79.9 (s, 1 C,  $t\text{Bu}$ ), 115.3 (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 115.7 (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 121.7 (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 121.8 (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 126.6 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar.,para}}$ ), 128.0 (d, 4 C,  $\text{C}_{\text{ar.,meta}}$ ), 131.1 (d, 4 C,  $\text{C}_{\text{ar.,ortho}}$ ), 138.0 (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 155.8 (s, 1 C,  $\text{NCOCH}_2\text{NHCO}_2t\text{Bu}$ ), 164.6 (s, 1 C,  $\text{NCOCH}_2\text{NHCO}_2t\text{Bu}$ ) ppm.  $M(\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3) = 418.54$ . MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 363 (24 [ $\text{M}^+ - (\text{C}_4\text{H}_9)$ ], 262 (19), 170 (100). HRMS (EI, 70 eV):  $\text{M}^+$  ber. für  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ , 418.2257, gef. 418.2274.

#### 4,4-Dibenzyl-pyridin-1(4H)-carbaldehyd (236b)

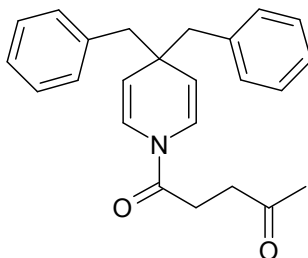


**236b**

Nach **AAV 10** aus Pyridiniumchlorid (**222**) (72.2 mg, 0.625 mmol), DCC (**217**) (129 mg, 0.625 mmol), und Dihydropyridinderivat **232** (119 mg, 0.284 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 mL). Die Lösung wurde mit Eis gekühlt und tropfenweise mit Ameisensäure (**218**) (34.0 mg, 0.738 mmol, 28.0  $\mu\text{L}$ ) versetzt. Reaktionszeit 1 h bei 0 °C. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel adsorbiert und durch SC ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -Heptan/EtOAc = 85:15) gereinigt.

**236b:** 66.2 mg, (81%). Farbloser Feststoff, Smp.: 108 °C. DC:  $R_f$  = 0.29 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3083, 3027, 2912, 2848, 1707, 1680, 1627, 1421, 1332, 1273, 1189, 957, 834 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 500 MHz, 23.9 °C, TMS):  $\delta$  = 2.78 (s, 4 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.82 (dd, 1 H,  $J$  = 8.3/2.6 Hz, NCH=CH), 4.97 (ddd, 1 H,  $J$  = 8.5/2.5/1.4 Hz, NCH=CH), 6.23 (dd, 1 H,  $J$  = 8.3/1.6 Hz, NCH=CH), 6.75 (ddd, 1 H,  $J$  = 8.3/1.6/0.5 Hz, NCH=CH), 7.10–7.12 (m, 4 H, H<sub>ar.,ortho</sub>), 7.16–7.20 (m, 2 H, H<sub>ar.,para</sub>), 7.22–7.25 (m, 4 H, H<sub>ar.,meta</sub>), 7.79 (s, 1 H, CHO) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 125 MHz, 22.7 °C, TMS):  $\delta$  = 43.9 (s, 1 C, ((NCH=CH)<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>), 49.9 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>Ph), 114.2 (d, 1 C, NCH=CH), 116.5 (d, 1 C, NCH=CH), 119.7 (d, 1 C, NCH=CH), 123.4 (d, 1 C, NCH=CH), 126.6 (d, 2 C, C<sub>ar,para</sub>), 128.1 (d, 4 C, C<sub>ar,meta</sub>), 131.1 (d, 4 C, C<sub>ar,ortho</sub>), 138.1 (s, 2 C, C<sub>ar</sub>), 158.7 (s, 1 C, CHO) ppm. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 290 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 199 (10), 198 (61), 170 (14). HRMS (EI, 70 eV): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO, 289.1467; gef 289.1459.

### 1-(4,4-Dibenzyl-pyridin-1(4*H*)-yl)pentan-1,4-dion (236c)



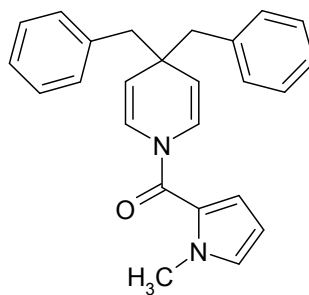
**236c**

Nach **AAV 10** aus Lävulinsäure (**221**) (85.7 mg, 0.738 mmol), Pyridiniumchlorid (**222**) (72.2 mg, 0.625 mmol), DCC **217** (129 mg, 0.625 mmol) und dem Dihydropyridinderivat **232** (119 mg, 0.284 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL). Reaktionszeit 1 h. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel adsorbiert und durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3) gereinigt.

**236c:** 75.5 mg, (74%). Farbloser Feststoff, Smp: 90 °C. DC:  $R_f$  = 0.19 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3285, 3058, 2923, 2360, 2342, 1718, 1670, 1624, 1443, 1382, 1283, 865 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 21.2 °C, TMS):  $\delta$  = 2.12 (s, 3 H, NCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>), 2.43 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2 H, NCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>),

2.60 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2 H,  $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ), 2.76 (s, 4 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.79 (dd,  $J = 8.4, 2.5$ , 1H,  $\text{NCH=CH}$ ), 4.87 (dd,  $J = 8.4, 2.5$ , 1 H,  $\text{NCH=CH}$ ), 6.47 (dd,  $J = 8.4, 1.1$ , 1H,  $\text{NCH=CH}$ ), 6.91 (dd,  $J = 8.4, 1.1$ , 1 H,  $\text{NCH=CH}$ ), 7.07–7.15 (m, 4 H,  $\text{H}_{\text{ortho}}$ ), 7.15–7.20 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{para}}$ ), 7.20–7.28 (m, 4 H,  $\text{H}_{\text{meta}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 20.4 °C, TMS):  $\delta = 27.3$ , (t, 1 C,  $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ), 30.1, (q, 1 C,  $\text{COCH}_3$ ), 37.7, (t, 1 C,  $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ), 42.3, (s, 1 C,  $(\text{NCH=CH})_2\text{C}(\text{CH}_2\text{Ph})_2$ ), 49.7, (t, 2 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 114.0, (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 114.7, (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 121.9, (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 123.0, (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 126.5, (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{para}}$ ), 128.0, (d, 4 C,  $\text{C}_{\text{meta}}$ ), 131.2, (d, 4 C,  $\text{C}_{\text{ortho}}$ ), 138.2, (s, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 167.5, (s, 1 C,  $\text{NCO}$ ), 207.2. (s, 1 C,  $\text{RCOCH}_3$ ) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ ) = 359.47. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 360 (68,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 268 (25), 262 (16), 171 (14), 170 (100). HRMS (EI, 70 eV):  $\text{M}^+$  ber. 359.1885; gef. 359.1898.  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  (359.47): ber. C 80.19, H 7.01, N 3.90; gef. C 79.99, H 7.10, N 3.80.

**(4,4-Dibenzyl-pyridin-1(4*H*)-yl)-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)methanon (236d)**



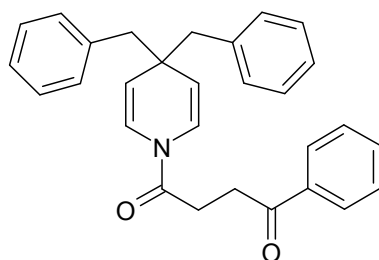
**236d**

Nach **AAV 10** aus *N*-Methylpyrrol-2-carbonsäure (**235**) (92.3 mg, 0.738 mmol), Pyridiniumchlorid (**222**) (72.2 mg, 0.625 mmol), DCC **217** (129 mg, 0.625 mmol) und dem Dihydropyridinderivat **232** (119 mg, 0.284 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.0 mL). Die Reaktion wurde in der Mikrowelle erhitzt (1 h, 70 °C). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel adsorbiert und durch SC ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 9:1) gereinigt.

**236d**: 76.5 mg, (73%). Farbloses Öl. DC:  $R_f = 0.25$  ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 8:2). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3060, 3062, 2923, 1648, 1619, 1526, 1494, 1453, 1411, 1344, 1279, 1157, 1091, 957, 873 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, 21.0 °C, TMS):  $\delta = 2.79$  (s,

4 H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.64 (s, 3 H, N-CH<sub>3</sub>), 4.78 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz, NCH=CH), 6.02 (dd, 1 H,  $J = 3.9/2.5$  Hz, N(CH<sub>3</sub>)C=CHCH=CH), 6.07 (dd, 1 H,  $J = 3.9/1.7$  Hz, N(CH<sub>3</sub>)C=CHCH=CH), 6.66 (dd, 1 H,  $J = 2.5/1.7$  Hz, N(CH<sub>3</sub>)C=CHCH=CH), 6.88 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz, NCH=CH), 7.13–7.15 (m, 4 H, H<sub>ar.,ortho</sub>), 7.16–7.19 (m, 2 H, H<sub>ar.,para</sub>), 7.23–7.26 (m, 4 H, H<sub>ar., meta</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, 25.4 °C, TMS):  $\delta$  = 35.8 (q, 1 C, N-CH<sub>3</sub>), 42.3 (s, 1 C, C(CH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>), 49.6 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>Ph), 107.3 (d, 1 C, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N), 112.8 (d, 2 C, NCH=CH), 116.4 (d, 1 C, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N), 123.8 (d, 1 C, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N), 124.3 (d, 2 C, NCH=CH), 126.2 (d, 2 C, C<sub>ar.,para</sub>), 127.6 (d, 4 C, C<sub>ar.,ortho/meta</sub>), 128.1 (d, 1 C, C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N), 130.8 (d, 4 C, C<sub>ar.,ortho/meta</sub>), 137.8 (s, 2 C, C<sub>ar.</sub>), 159.4 (s, 1 C, NCO) ppm. M (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O) = 368.48. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 369 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 277 (44), 108 (76). HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> ber. für C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O, 369.1967; gef. 369.1961. C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O (368.48): C 81.49, H 6.57, N 7.60; gef. C 81.28, H 6.73, N 7.46.

#### 1-(4,4-Dibenzyl-pyridin-1(4*H*)-yl)-4-phenylbutan-1,4-dion (236e)



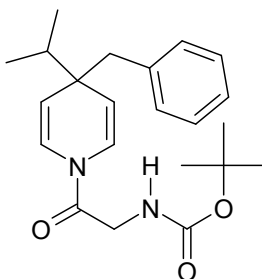
**236e**

Nach **AAV 10** aus 4-Oxo-4-phenylbuttersäure (**226**) (144 mg, 0.699 mmol), Pyridiniumchlorid (**222**) (65.9 mg, 0.570 mmol), DCC (**217**) (118 mg, 0.570 mmol) und dem Dihydropyridinderivat **232** (108 mg, 0.259 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.5 mL). Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wurde auf Kieselgel adsorbiert und durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2) gereinigt.

**236e**: 55.7 mg, (51%). Leicht rot-braunes, klares Öl, DC:  $R_f = 0.22$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 8:2). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3060, 3028, 2918, 1672, 1626, 1383, 1344, 1284, 1201, 958$  cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 16.7 °C, TMS):  $\delta$  = 2.68 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2 H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COPh), 2.77 (s, 4 H, (NCH=CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>Ph), 3.23 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2 H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COPh), 4.79 (dd,  $J = 8.5/2.6$  Hz, 1 H, NCH=CH), 4.89 (dd,  $J =$

8.5/2.6 Hz, 1 H, NCH=CH), 6.53 (dd,  $J = 8.5/1.6$  Hz, 1 H, NCH=CH), 7.01 (dd,  $J = 8.5/1.6$  Hz, 1 H, NCH=CH), 7.07–7.14 (m, 4 H, C<sub>ar.</sub>, ortho), 7.16–7.22 (m, 2 H, C<sub>ar.</sub>, para), 7.22–7.27 (m, 4 H, C<sub>ar.</sub>, meta), 7.43–7.49 (m, 2 H, C<sub>ar.</sub>, meta), 7.53–7.59 (m, 1 H, C<sub>ar.</sub>, para), 7.95–8.00 (m, 2 H, C<sub>ar.</sub>, ortho) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 18.1 °C, TMS):  $\delta = 27.2$  (t, 1 C, NCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COPh), 33.0 (t, 1 C, NCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COPh), 41.7 (s, 1 C, (NCH=CH)<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>Ph), 49.3 (t, 2 C, CH<sub>2</sub>Ph), 114.0 (d, 1 C, NCH=CH), 114.5 (d, 1 C, NCH=CH), 121.7 (d, 1 C, NCH=CH), 122.5 (d, 1 C, NCH=CH), 126.2 (d, 2 C, C<sub>ar.</sub>, para), 127.7 (d, 4 C, C<sub>ar.</sub>, meta), 128.1 (d, 2 C, COC<sub>ar.</sub>, meta), 128.6 (d, 2 C, COC<sub>ar.</sub>, ortho), 130.7 (d, 4 C, C<sub>ar.</sub>, ortho), 133.2 (d, 1 C, COC<sub>ar.</sub>, para), 136.5 (s, 1 C, COC<sub>ar.</sub>), 137.5 (s, 2 C, C<sub>ar.</sub>), 167.3 (s, 1 C, NCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COPh), 198.4 (s, 1 C, NCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COPh) ppm. M (C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>) = 421.54. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 422 (63, [M+H]<sup>+</sup>), 330 (3), 262 (32), 170 (89), 162 (12), 161 (100), 105 (11). HRMS (EI, 70 eV): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>, 421.2042; gef. 421.2081.

### [2-(4-Benzyl-4-isopropyl-pyridin-1(4*H*)-yl)-2-oxoethyl]-*tert*-butylester (**237a**)



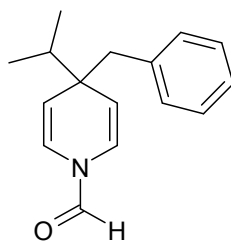
**237a**

Nach **AAV 10** aus BOC-Glycin (**224**) (129 mg, 0.738 mmol), Pyridiniumchlorid (**222**) (72.3 mg, 0.625 mmol), DCC (**217**) (129 mg, 0.625 mmol) und dem Dihydropyridinderivat **233** (105 mg, 0.284 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL). Nach 1 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wurde auf Kieselgel adsorbiert und durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 85:15–9:1) gereinigt.

**237a**: 83.1 mg, (79%). Farbloses Harz. DC:  $R_f = 0.20$  (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3428, 3345, 2972, 2873, 1715, 1674, 1627, 1496, 1389, 1280, 1249, 1053, 1025, 945$  cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20.7 °C, TMS):  $\delta = 0.94$  (d,  $J = 6.9$  Hz, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.44 (s, 9 H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.61 (sept, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.69 (s, 2 H,

CH<sub>2</sub>Ph), 3.84 (dd,  $J = 17.5/4.3$  Hz, 1 H, NCOCH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.99 (dd,  $J = 17.5/4.6$  Hz, 1 H, NCOCH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.77 (dd,  $J = 8.5/2.6$  Hz, 1 H, NCH=CH), 4.87 (dd,  $J = 8.5/2.6$  Hz, 1 H, NCH=CH), 5.34 (s, 1 H, NCOCH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 6.35 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, NCH=CH), 7.03–7.09 (m, 3 H, C<sub>ar., ortho</sub>, NCH=CH), 7.12–7.18 (m, 1 H, C<sub>ar., para</sub>), 7.19–7.24 (m, 2 H, C<sub>ar., meta</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, 20.7 °C, TMS):  $\delta = 18.1$  (q, 1 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.2 (q, 1 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.5 (q, 3 C, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 37.0 (d, 1 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 42.3 (t, 1 C, NCOCH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 44.2 (s, 1 C, (NCH=CH)<sub>2</sub>C(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)(CH<sub>2</sub>Ph)), 46.6 (d, 1 C, CH<sub>2</sub>Ph), 80.0 (s, 1 C, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 114.3 (d, 1 C, NCH=CH), 114.4 (d, 1 C, NCH=CH), 121.5 (d, 1 C, NCH=CH), 121.8 (d, 1 C, NCH=CH), 126.3 (d, 1 C, C<sub>ar., para</sub>), 127.8 (d, 2 C, C<sub>ar., meta</sub>), 130.8 (d, 2 C, C<sub>ar., ortho</sub>), 138.1 (s, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 155.8 (s, 1 C, NCOCH<sub>2</sub>NHCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 164.3 (s, 1 C, NCO) ppm. M (C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) = 370.50. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 371 (28, [M+H]<sup>+</sup>), 315 (52), 271 (12), 214 (14), 122 (100). HRMS (EI, 70 eV): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 370.2257; gef. 370.2276.

#### 4-Benzyl-4-isopropyl-pyridin-1(4*H*)-carbaldehyd (237b)



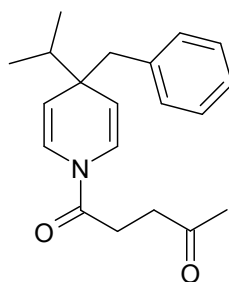
**237b**

Nach **AAV 10** aus Pyridiniumchlorid (**222**) (73.5 mg, 0.636 mmol), DCC (**217**) (131 mg, 0.636 mmol) und dem Dihydropyridinderivat **233** (106 mg, 0.289 mmol) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL). Nach Kühlen auf 0 °C wurde Ameisensäure (**218**) (34.6 mg, 0.751 mmol, 28.3  $\mu$ L) zugetropft und 15 min bei 0 °C gerührt, dann weitere 45 min bei RT. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wurde auf Kieselgel adsorbiert und durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 85:15) gereinigt.

**237b:** 50.2 mg (72%). Farbloses Öl. DC:  $R_f = 0.34$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -Heptan/EtOAc = 7:3).

IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3375, 3084, 3061, 3029, 2961, 2873, 1705, 1681, 1627, 1422, 1334, 1273, 1201, 997, 955, 746, 704 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 16.2 °C, TMS):  $\delta = 0.95$  (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 6 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.61 (sept,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.71 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.74 (dd,  $J = 8.3/2.6 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 4.90 (ddd,  $J = 8.5/2.3/1.3 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 6.34 (dd,  $J = 8.3/1.6 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 6.93 (dd,  $J = 8.4/1.4 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 7.05–7.07 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar. ortho}}$ ), 7.14–7.24 (m, 3 H,  $\text{H}_{\text{ar. meta/para}}$ ), 7.93 (s, 1 H,  $\text{NCOH}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 17.9 °C, TMS):  $\delta = 17.9$  (q, 1 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 18.0 (q, 1 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 37.1 (d, 1 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 45.4 (s, 1 C,  $(\text{NCH}=\text{CH})_2\text{C}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2\text{Ph})$ ), 46.7 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 112.9 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 114.9 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 119.8 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 123.2 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 126.1 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar., para}}$ ), 127.7 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar., meta}}$ ), 130.6 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar., ortho}}$ ), 138.0 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 158.6 (s, 1 C,  $\text{NCOH}$ ) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$ ) = 241.33. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 241 (100  $M^+$ ), 150 (83), 122 (16), 107 (5). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ):  $M^+$  ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$ , 241.14667; gef. 241.1545.  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$  (241.33): ber. C 79.63, H 7.94, N 5.80; gef. C 79.14, H 7.85, N 5.71.

### 1-(4-Benzyl-4-isopropyl-pyridin-1(4*H*)-yl)pentan-1,4-dion (**237c**)



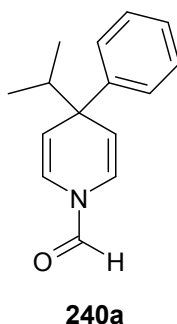
**237c**

Nach **AAV 10** aus Lävulinsäure (**221**) (87.2 mg, 0.751 mmol), Pyridiniumchlorid (**222**) (73.5 mg, 0.636 mmol), DCC (**217**) (131 mg, 0.636 mmol) und dem Dihydropyridinderivat **233** (106 mg, 0.289 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.0 mL). Nach 1 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wurde auf Kieselgel adsorbiert und durch SC ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -Heptan/EtOAc = 8:2–7:3) gereinigt.

**237c:** 60.0 mg (67%). Farbloses Öl. DC:  $R_f = 0.22$  ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -Heptan/EtOAc = 7:3).

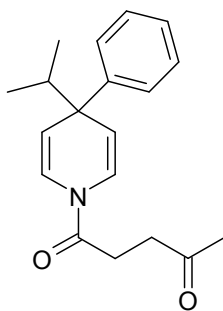
IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3415, 3327, 3028, 2960, 2934, 2872, 1719, 1670, 1625, 1424, 1382, 1284, 1214, 1165, 1024, 948, 739, 704 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, 18.9 °C, TMS):  $\delta = 0.94$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 6 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.59 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.20 (s, 3 H,  $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ), 2.48–2.54 (m, 1 H,  $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ), 2.61–2.79 (m, 5 H,  $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.69 (dd,  $J = 8.6/2.7$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 4.80 (dd,  $J = 8.6/2.7$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 6.55 (dd,  $J = 8.6/1.6$  Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 7.06–7.09 (m, 3 H,  $\text{H}_{\text{ar., ortho}}$ ,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 7.15 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar., para}}$ ), 7.19–7.235 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar., meta}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz, 20.0 °C, TMS):  $\delta = 17.8$  (q, 1 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$ ), 18.0 (q, 1 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$ ), 27.0 (t, 1 C,  $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ), 30.0 (q, 1 C,  $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ), 36.7 (d, 1 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 37.5 (t, 1 C,  $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ), 43.8 (s, 1 C,  $(\text{NCH}=\text{CH})_2\text{C}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)(\text{CH}_2\text{Ph})$ ), 46.5 (t, 1 C,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 112.9 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 113.1 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 121.9 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 122.7 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 125.9 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar., para}}$ ), 127.5 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar., meta}}$ ), 130.7 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar., ortho}}$ ), 138.1 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 167.2 (s, 1 C, NCO), 207.2 (s, 1 C, CO) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ ) = 311.43. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 312 (91,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 214 (11), 220 (47), 122 (100), 170 (10). HRMS (ESI $^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}$ , 312.19636; gef. 312.1957.  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2$  (311.43): ber. C 77.14, H 8.09, N 4.50; gef. C 77.70, H 8.40, N 4.35.



**4-Isopropyl-4-phenyl-pyridin-1(4H)-carbaldehyd (240a)**

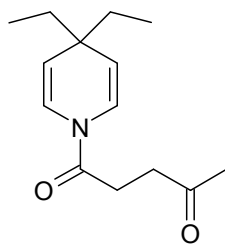
Nach **AAV 10** aus Pyridiniumchlorid (**222**) (73.5 mg, 0.636 mmol), DCC (**217**) (131 mg, 0.636 mmol) und dem Dihydropyridinderivat **238** (102 mg, 0.289 mmol) gelöst in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL). Nach Kühlen auf 0 °C wurde Ameisensäure (**218**) (34.6 mg, 0.751 mmol, 28.3 µL) zugetropft und 15 min bei 0 °C und 45 min bei RT gerührt. Das Lsm. wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wurde auf Kieselgel adsorbiert und durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 9:1) gereinigt.

**240a**: 11.0 mg, (17%). Farbloses Öl, DC:  $R_f$  = 0.35 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 9:1). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3377, 3059, 3027, 2961, 2932, 2873, 1708, 1678, 1627, 1421, 1368, 1334, 1272, 1204, 999, 753, 699 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 21.2 °C, TMS):  $\delta$  = 0.84 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.23 (sept,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.08 (dd,  $J$  = 8.3/2.6 Hz, 1 H, NCH=CH), 5.22 (ddd,  $J$  = 8.5/2.6/1.4 Hz, 1 H, NCH=CH), 6.56 (dd,  $J$  = 8.3/1.7 Hz, 1 H, NCH=CH), 7.15 (dd,  $J$  = 8.5/1.6 Hz, 1 H, NCH=CH), 7.17–7.23 (m, 1 H, H<sub>ar.</sub>, para), 7.27–7.30 (m, 2 H, H<sub>ar.</sub>, ortho), 7.33–7.37 (m, 2 H, H<sub>ar.</sub>, meta), 8.15 (s, 1 H, NCOH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 19.2 °C, TMS):  $\delta$  = 17.8 (q, 1 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.9 (q, 1 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 36.6 (d, 1 C, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 48.1 (s, 1 C, (NCH=CH)<sub>2</sub>C(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)(Ph)), 112.8 (d, 1 C, NCH=CH), 114.3 (d, 1 C, NCH=CH), 119.2 (d, 1 C, NCH=CH), 122.6 (d, 1 C, NCH=CH), 126.0 (d, 1 C, C<sub>ar.</sub>, para), 126.4 (d, 2 C, C<sub>ar.</sub>, ortho), 128.6 (d, 2 C, C<sub>ar.</sub>, meta), 147.4 (s, 1 C, C<sub>ar.</sub>), 158.8 (s, 1 C, NCOH) ppm. M (C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>) = 227.31. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 228 (100 [M+H]<sup>+</sup>), 184 (95), 155 (7), 150 (8). HRMS (ESI<sup>+</sup>): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO, 227.1310; gef. 227.1320.

**1-(4-Isopropyl-4-phenyl-pyridin-1(4H)-yl)pentan-1,4-dion (240b)****240b**

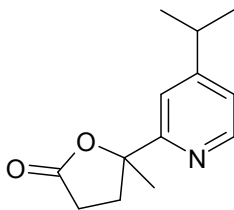
Nach **AAV 10** aus Lävulinsäure (**221**) (87.2 mg, 0.751 mmol), Pyridiniumchlorid (**222**) (73.5 mg, 0.636 mmol), DCC (**217**) (131 mg, 0.636 mmol) und dem Dihydropyridinderivat **238** (103 mg, 0.289 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6.0 mL). Nach 1 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wurde auf Kieselgel adsorbiert und durch SC ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 7:3) gereinigt.

**240b**: 23,1 mg, (27%). Farbloses Öl. DC:  $R_f = 0.15$  ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3413, 3058, 3022, 2962, 2931, 2873, 1719, 1671, 1625, 1424, 1382, 1367, 1285, 1221, 1165, 1002, 961, 757, 700 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, 18.3 °C, TMS):  $\delta = 0.80$  (d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.84 (d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.19 (sept,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.24 (s, 3 H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.64–2.76 (m, 1 H,  $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ), 2.75–2.91 (m, 3 H,  $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ), 5.03 (dd,  $J = 8.5/2.8 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{NCH=CH}$ ), 5.13 (dd,  $J = 8.7/2.8 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{NCH=CH}$ ), 6.78 (dd,  $J = 8.6/1.7 \text{ Hz}$ , 1 H,  $\text{NCH=CH}$ ), 7.14–7.23 (m, 1 H,  $\text{H}_{\text{ar.}, \text{para}}$ ), 7.27–7.40 (m, 5 H,  $\text{NCH=CH}$ ,  $\text{H}_{\text{ar.}, \text{ortho}}$ ,  $\text{H}_{\text{ar.}, \text{meta}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz, 19.5 °C, TMS):  $\delta = 17.7$  (q, 1 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 18.1 (q, 1 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.1 (t, 1 C,  $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ), 30.1 (q, 1 C,  $\text{COCH}_3$ ), 36.7 (d, 1 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 37.5 (t, 1 C,  $\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ), 46.6 (s, 1 C,  $(\text{NCH=CH})_2\text{C}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)(\text{Ph})$ ), 112.2 (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 112.7 (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 121.4 (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 121.9 (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 125.9 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}, \text{para}}$ ), 126.4 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar.}, \text{ortho/para}}$ ), 128.5 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar.}, \text{ortho/para}}$ ), 147.7 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 167.4 (s, 1 C,  $\text{NCO}$ ), 207.2 (s, 1 C,  $\text{CO}$ ) ppm. M ( $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ ) = 297.40. MS ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 298 (32  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 254 (12), 200 (8), 156 (100). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ , 298.18071; gef. 298.1802.

**1-(4,4-Diethyl-pyridin-1(4*H*)-yl)pentan-1,4-dion (241)****241**

Nach **AAV 10** aus Lävulinsäure (**221**) (87.2 mg, 0.751 mmol), Pyridiniumchlorid (**222**) (73.5 mg, 0.636 mmol), DCC (**217**) (131 mg, 0.636 mmol) und dem Dihydropyridinderivat **239** (84.8 mg, 0.289 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL). Nach 1 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wurde auf Kieselgel adsorbiert und durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3–6:4) gereinigt.

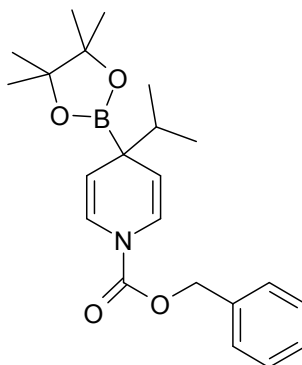
**241**: 18,3 mg, (27%). Farbloses Öl. DC:  $R_f$  = 0.17 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3416, 3093, 3055, 2963, 2922, 2876, 2850, 1719, 1671, 1624, 1420, 1382, 1285, 1158, 969, 755 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 16.3 °C, TMS):  $\delta$  = 0.79 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 6 H, (NCH=CH)<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.28 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 4 H, (NCH=CH)<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.24 (s, 3 H, NCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>), 2.73 (m, 2 H, NCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>), 2.82 (m, 2 H, NCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>), 4.52 (dd,  $J$  = 8.5/2.7 Hz, 1 H, NCH=CH), 4.60 (dd,  $J$  = 8.5/2.7 Hz, 1 H, NCH=CH), 6.74 (dd,  $J$  = 8.5/1.7 Hz, 1 H, NCH=CH), 7.22 (dd,  $J$  = 8.5/1.7 Hz, 1 H, NCH=CH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 18.3 °C, TMS):  $\delta$  = 9.5 (q, 2 C, (NCH=CH)<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.2 (t, 1 C, NCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>), 30.2 (q, 1 C, NCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>), 35.2 (t, 2 C, (NCH=CH)<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 37.5 (t, 1 C, NCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>), 40.4 (s, 1 C, (NCH=CH)<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 114.2 (d, 1 C, NCH=CH), 114.6 (d, 1 C, NCH=CH), 122.0 (d, 1 C, NCH=CH), 122.9 (d, 1 C, NCH=CH), 167.3 (s, 1 C, NCO), 207.4 (s, 1 C, CO) ppm. M (C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>) = 235.33. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>)  $m/z$  (%): 236 (100 [M+H]<sup>+</sup>), 138 (22), 207 (8), 108 (31). HRMS (EI, 70 eV): M<sup>+</sup> ber. für C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>, 235.1572; gef. 235.1530.

**5-(4-Isopropyl-pyridin-2-yl)dihydrofuran-2-on (250)****250**

In einem Rundkolben unter Argon wurde eine Lösung von TBAF (61.8 mg, 0.196 mmol) in THF (1.0 mL), über Molsieb (15 Prills) vorgelegt und mit einer Lösung des Lävulinamids **213a** (57.4 mg, 0.198 mmol) in THF (1.0 mL) tropfenweise versetzt. Nach 20 min wurde auf Phosphatpuffer pH 7 gegossen und mit Et<sub>2</sub>O (3 × 30 mL) extrahiert. Nach Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde mehrmals durch SC (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3–6:4, AcOH, 3%) gereinigt.

**250:** 4.90 mg (11.3%). Farbloses Harz. DC: *R*<sub>f</sub> = 0.15 (SiO<sub>2</sub>, *n*-Heptan/EtOAc = 7:3, AcOH, 3%). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2963, 2927, 1782, 1602, 1416, 1250, 1208, 1134, 1079 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 16.5 °C, TMS):  $\delta$  = 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.72 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.34 (ddd, *J* = 12.5/9.3/8.1 Hz, 1 H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)), 2.40–2.52 (m, 1 H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)), 2.59 (ddd, *J* = 17.6/9.3/5.3 Hz, 1 H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)), 2.75 (ddd, *J* = 12.5/9.3/5.3 Hz, 1 H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)), 2.92 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1 H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.09 (ddd, *J* = 5.1/1.7/0.6 Hz, 1 H, NCHCHCCHC), 7.35 (td, *J* = 1.7/0.6 Hz, 1 H, NCHCHCCHC), 8.44 (dd, *J* = 5.1/0.6 Hz, 1 H, NCHCHCCHC) ppm. M (C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>) = 219.29. MS (CI, CH<sub>5</sub><sup>+</sup>) *m/z* (%): 220 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 254 (55), 138 (28). HRMS (ESI<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> ber. für C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>, 220.13376; gef. 220.1335.

**4-Isopropyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin-1(4*H*)-carbonsäurebenzylester (261)**

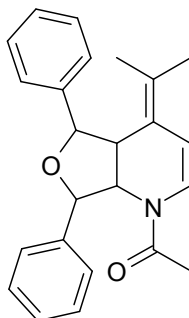


**261**

Das Dihydropyridinderivat **56** (150 mg, 0.369 mmol) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) gelöst und mit Benzylchlorformiat (63.0 mg, 0.185 mmol, 79.2 mL) versetzt. Nach 5 h 30 min wurde auf PP (15 mL) geegossen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 × 50 mL) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Sc ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/ $\text{Et}_2\text{O}$  = 9:1) gereinigt.

**261:** 86.3 mg, (61%). Farbloser Feststoff, Smp.: 78 °C. DC:  $R_f$  = 0.46 ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/ $\text{EtOAc}$  = 8:2). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3421, 2977, 2960, 1714, 1688, 1624, 1498, 1393, 1311, 1213, 1109, 1011, 853, 730, 678  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 400 MHz, 16.7 °C, TMS):  $\delta$  = 0.87 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.22 (s, 12 H,  $(\text{C}(\text{CH}_3)_2)_2$ ), 1.72 (sept,  $J$  = 6.8 Hz, 1 H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.68 (dd,  $J$  = 8.4/2.4 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 4.78 (dd,  $J$  = 8.4/2.4 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 5.17 (d,  $J$  = 8.4/2.4 Hz, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 6.73 (dd,  $J$  = 8.4/1.2 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 6.78 (dd,  $J$  = 8.4/1.2 Hz, 1 H,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 7.40-7.39 (m, 5 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 100 MHz, 18.5 °C, TMS):  $\delta$  = 18.6 (q, 2 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.8 (q, 4 C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 34.9 (d, 1 C,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 68.1 (t, 1 C,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 84.0 (s, 2 C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 110.0 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 110.8 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 122.5 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 122.8 (d, 1 C,  $\text{NCH}=\text{CH}$ ), 128.5 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar.,ortho}}$ ), 128.6 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.,meta}}$ ), 128.9 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar.,para}}$ ), 136.6 (s, 1 C  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 151.5 (s, 1 C,  $\text{NCO}$ ) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{BNO}_4$ ) = 383.30. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$  (%): 384 (29,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 340 (100), 296 (30), 206 (5), 122 (4). HRMS ( $\text{ESI}^+$ ):  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{BN}_2\text{O}_4$ , 401.2612; gef. 401.2600.  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{BNO}_4$  (383.30): ber. C 68.94, H 7.89, N 3.65; gef. C 69.07, H 7.61, N 3.60.

**1-(4-Isopropyliden-5,7-diphenyl-4a,5,7,7a-tetrahydro-4H-furo[3,4-b]pyridin-1-yl)ethanon (269)**



**269**

Das Dihydropyridin **57** (95.0 mg, 0.326 mmol) und  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (20.0 mg, 0.065 mmol) wurden in Benzaldehyd (**71**) (1.05 g, 9.89 mmol, 1.0 mL) gelöst und 96 h bei RT gerührt. Danach wurde auf Phosphatpuffer pH 7 (10 mL) gegossen und mit EtOAc ( $3 \times 15$  mL) extrahiert. Nach Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und Entfernen des Lsm. im Vakuum wurde das Rohprodukt durch SC ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 8:2) gereinigt.

**269:** 52.4 mg (45%). Farbloser Feststoff, Smp.: 194 °C. DC:  $R_f$  = 0.24 ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Heptan/EtOAc = 7:3). IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2922, 2345, 1675, 1637, 1613, 1457, 1374, 1331, 1060, 1017, 749, 735, 700  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20.0 °C, TMS):  $\delta$  = 1.10 (s, 1 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.40 (s, 1 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.63 (s, 1 H,  $\text{COCH}_3$ ), 4.11 (dd,  $J$  = 9.3/7.4 Hz, 1 H,  $\text{NCH=CHC(=C(CH}_3)_2\text{)CHCH(Ph)OCH(Ph)CH}$ ), 5.12 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H,  $\text{NCH=CHC(=C(CH}_3)_2\text{)CHCH(Ph)OCH(Ph)CH}$ ), 5.16 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1 H,  $\text{NCH=CHC(=C(CH}_3)_2\text{)CHCH(Ph)OCH(Ph)CH}$ ), 5.70 (ddd,  $J$  = 9.6/7.0/0.8 Hz, 1 H,  $\text{NCH=CHC(=C(CH}_3)_2\text{)CHCH(Ph)OCH(Ph)CH}$ ), 5.79 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H,  $\text{NCH=CH}$ ), 5.92 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H,  $\text{NCH=CH}$ ), 7.23–7.34 (m, 8 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ), 7.40–7.48 (m, 2 H,  $\text{H}_{\text{ar.}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 21.1 °C, TMS):  $\delta$  = 20.3 (q, 1 C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.1 (q, 1 C,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.4 (q, 1 C,  $\text{COCH}_3$ ), 48.8 (d, 1 C,  $\text{CH=CHC(=C(CH}_3)_2\text{)CHCH(Ph)OCH(Ph)CH}$ ), 58.76 (d, 1 C,  $\text{NCH=CHC(=C(CH}_3)_2\text{)CHCH(Ph)OCH(Ph)CH}$ ), 84.9 (d, 1 C,  $\text{NCH=CHC(=C(CH}_3)_2\text{)CHCH(Ph)OCH(Ph)CH}$ ), 85.3 (d, 1 C,  $\text{NCH=CHC(=C(CH}_3)_2\text{)CHCH(Ph)OCH(Ph)CH}$ ), 115.5 (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 121.0 (s, 1 C, ),  $\text{NCH=CHC(=C(CH}_3)_2\text{)CHCH(Ph)OCH(Ph)CH}$ , 125.5 (d, 1 C,  $\text{NCH=CH}$ ), 127.2 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 127.3 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 127.4 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 127.5 (d, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 127.7 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 128.3 (d, 2 C,  $\text{C}_{\text{ar.}}$ ), 129.4 (s, 1 C,  $\text{NCH=CHC(=C(CH}_3)_2\text{)CHCH(Ph)OCH(Ph)CH}$ ), 137.3 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar. Ph}}$ ), 138.1 (s, 1 C,  $\text{C}_{\text{ar. Ph}}$ ), 167.6 (s, 1 C,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.  $M$  ( $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ ) = 359.47. MS (CI,  $\text{CH}_5^+$ )  $m/z$

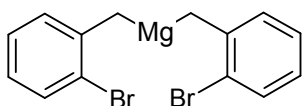
(%): 360 (100,  $[M+H]^+$ ), 254 (12). HRMS (EI, 70 eV):  $M^+$  ber. für  $C_{24}H_{25}NO_2$ , 359.1885; gef. 359.1872.



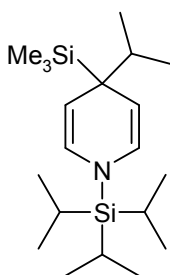


## 6 Formelverzeichnis

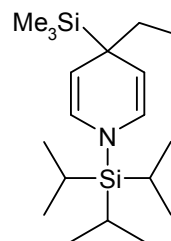
Im vorliegenden Formelverzeichnis werden die Strukturformeln aller in dieser Arbeit erstmals dargestellten oder auf neuem Weg synthetisierten Verbindungen aufgeführt. Die Zahlen neben den Verbindungsnummern geben an, auf welchen Seiten im theoretischen- oder experimentellen Teil bzw. im Anhang die Verbindungen zu finden sind (Experimenteller Teil: *kursiv*, Anhang: unterstrichen).



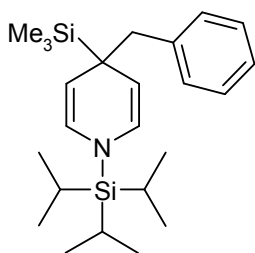
**95** 23, 139



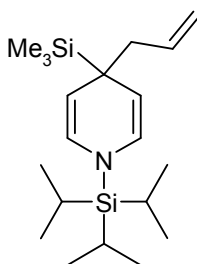
**53a** 76, 140



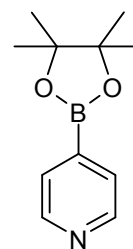
**53b** 79, 141



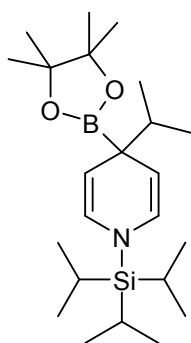
**53c** 79, 142



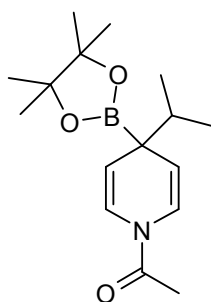
**53d** 79, 143



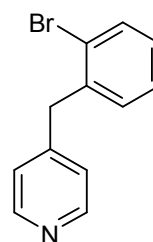
**54** 104, 144



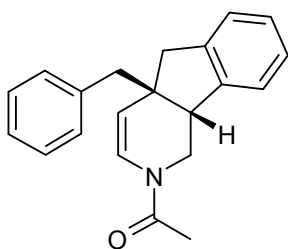
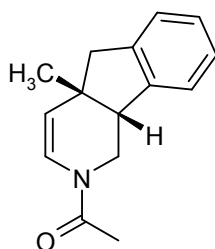
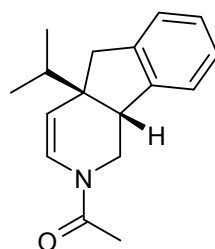
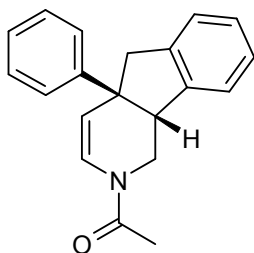
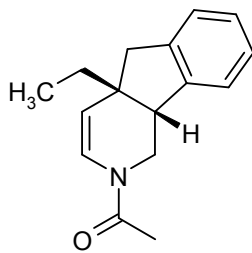
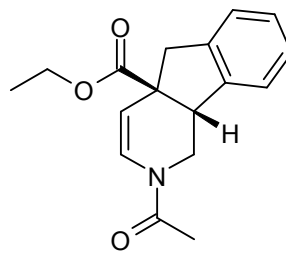
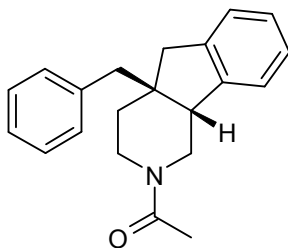
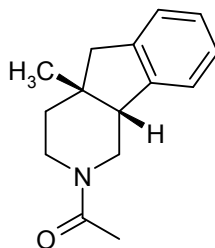
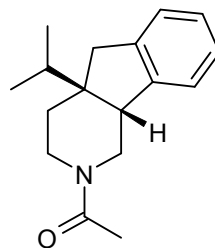
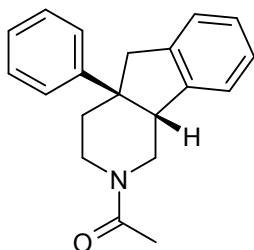
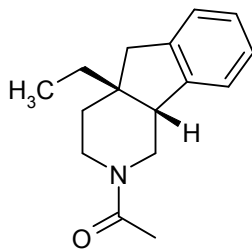
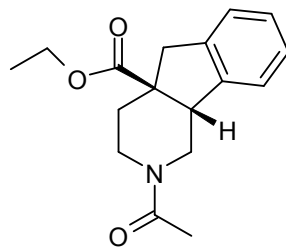
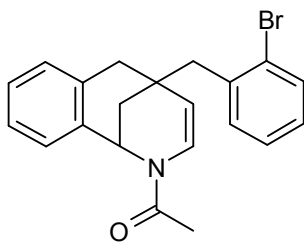
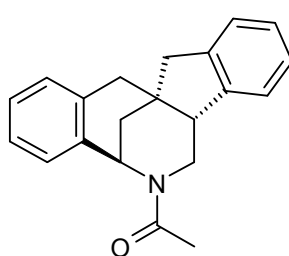
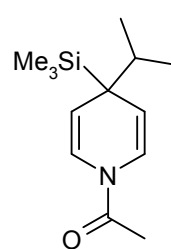
**56** 105, 145

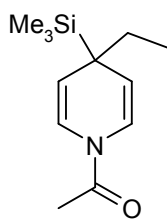
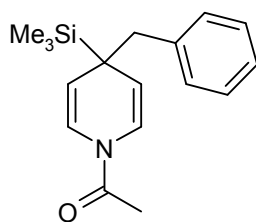
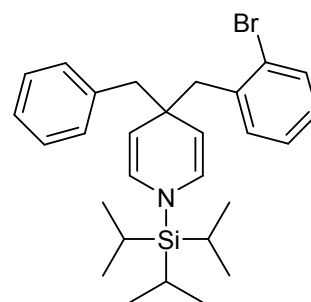
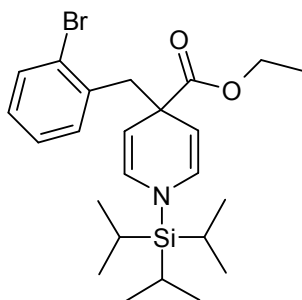
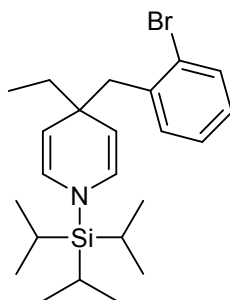
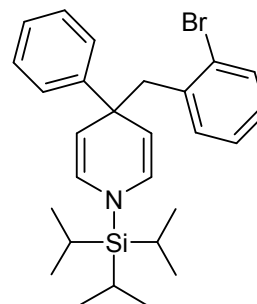
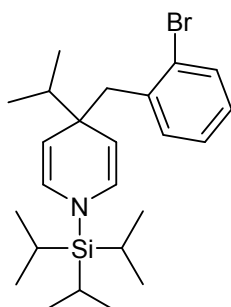
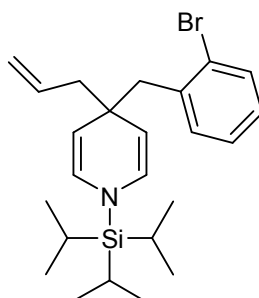
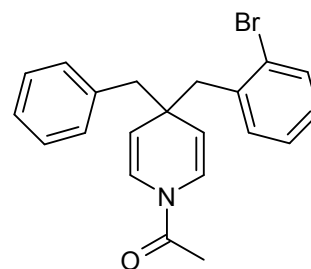
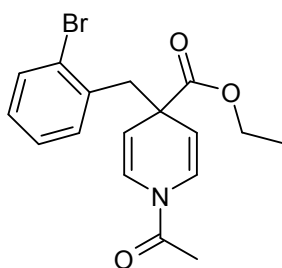
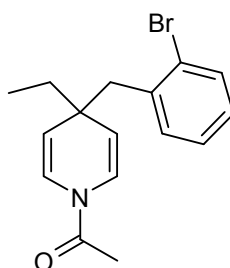
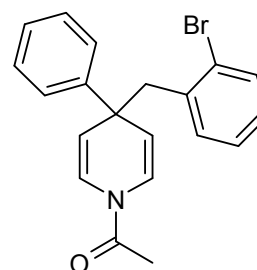
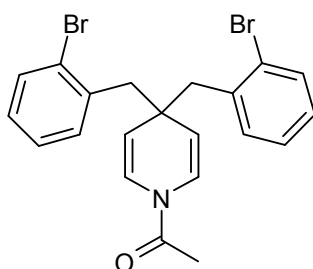
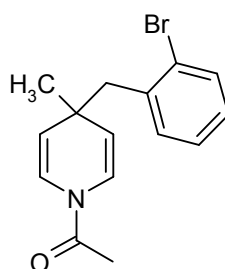
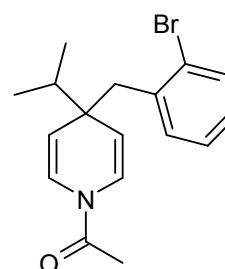


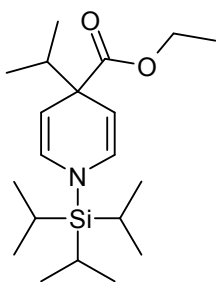
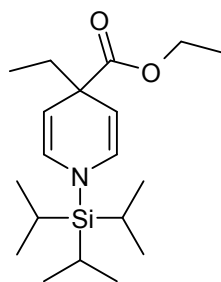
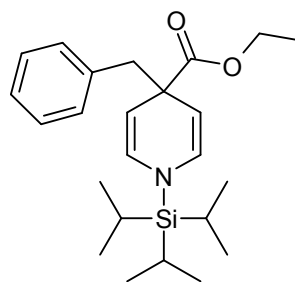
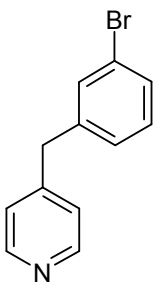
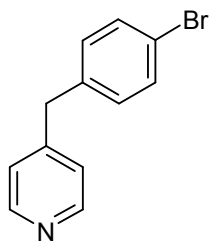
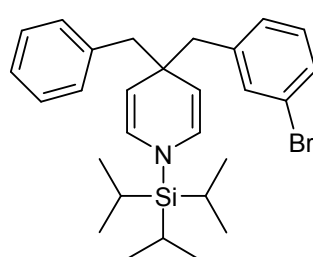
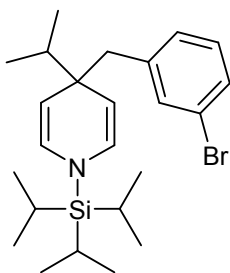
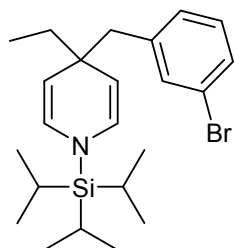
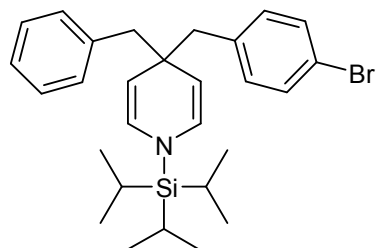
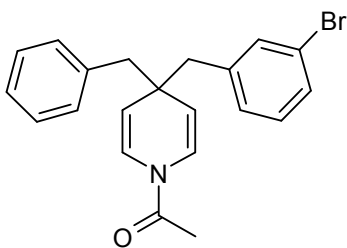
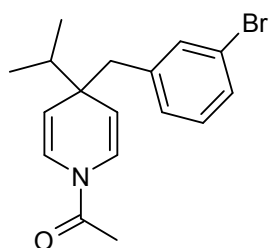
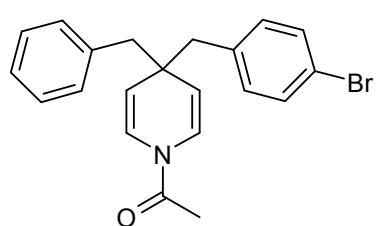
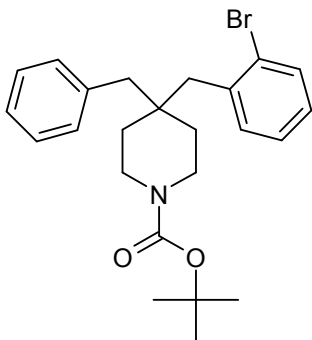
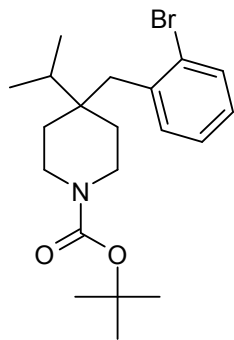
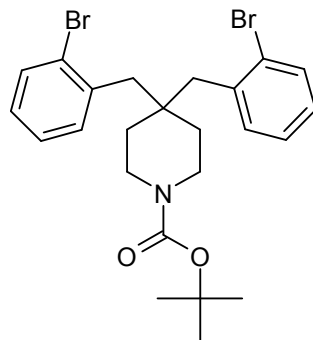
**57** 105, 146

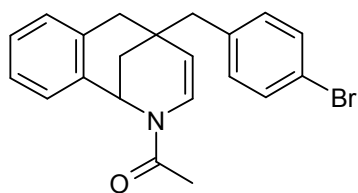
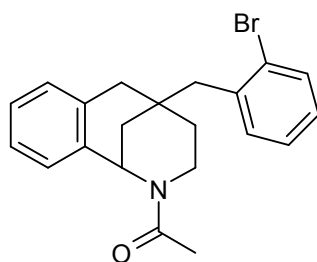
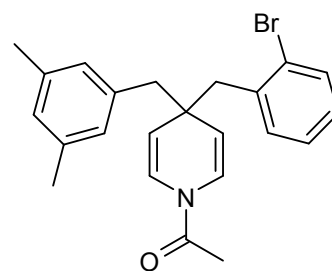
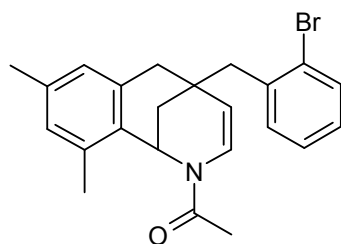
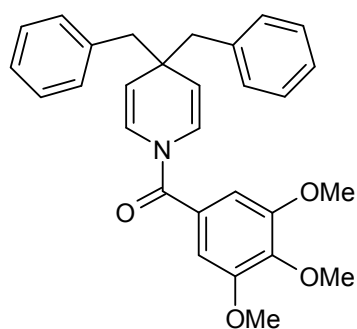
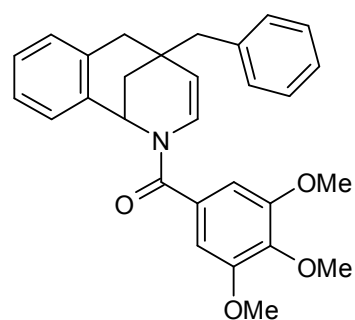
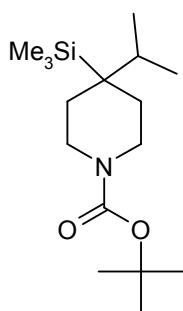
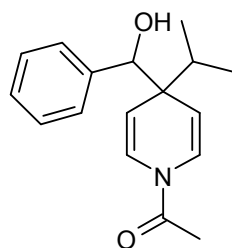
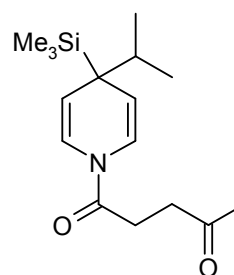
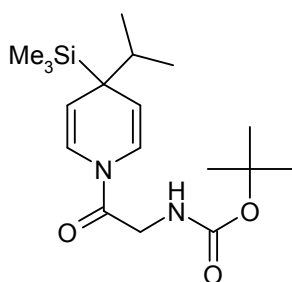
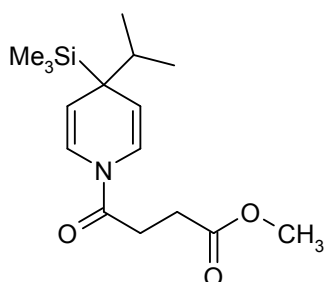
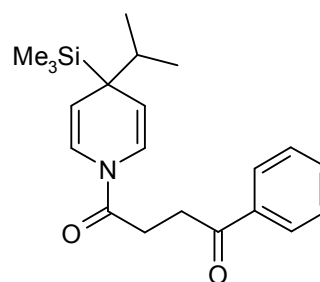


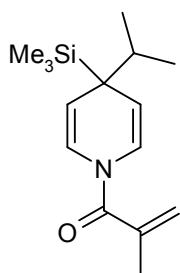
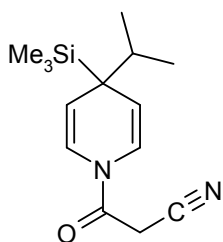
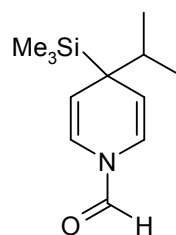
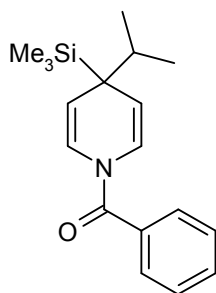
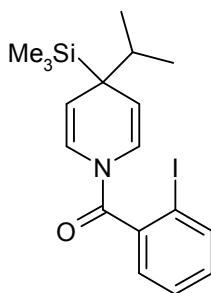
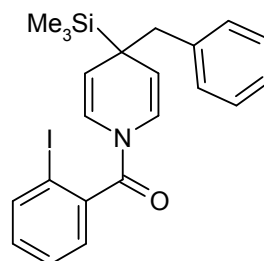
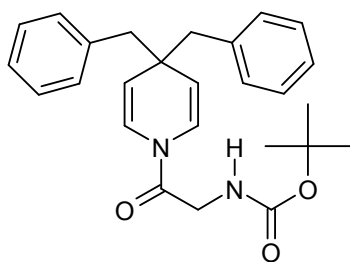
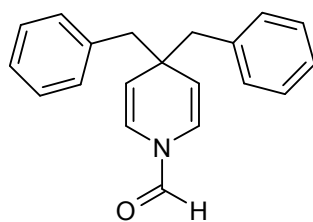
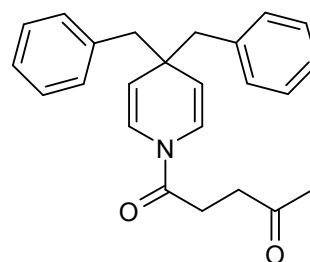
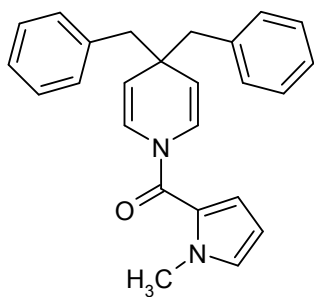
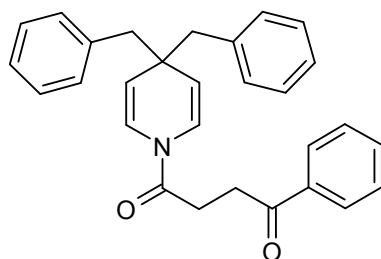
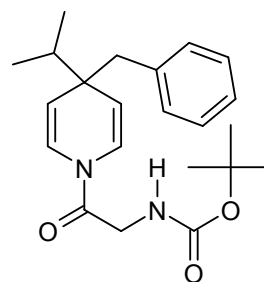
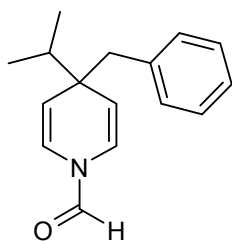
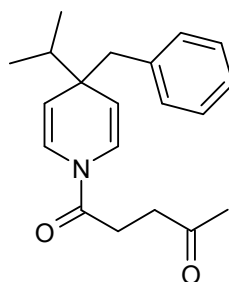
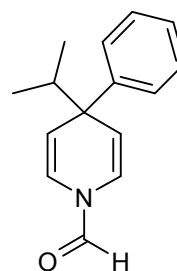
**80** 38, 147

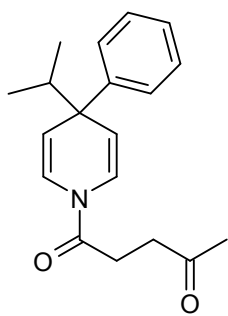
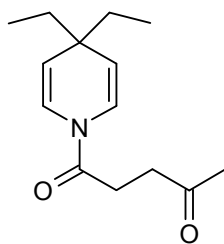
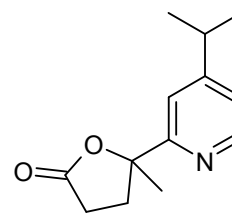
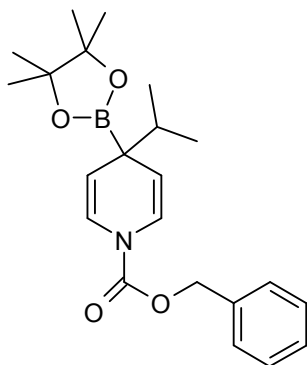
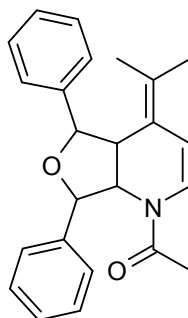
**rac-83a** 59, 148**rac-83b** 62, 150**rac-83c** 62, 151**rac-83d** 62, 152**rac-83e** 62, 154**rac-83f** 62, 155**rac-84a** 64, 157**rac-84b** 64, 158**rac-84c** 64, 159**rac-84d** 64, 161**rac-84e** 64, 162**rac-84f** 64, 163**86** 67, 165**rac-87** 70, 166**89a** 81, 168

**89b** 81, 169**89c** 81, 170**96a** 49, 171**96b** 31, 172**96c** 49, 173**96d** 31, 174**96g** 49, 175**96h** 49, 176**97a** 23, 177**97b** 34, 179**97c** 51, 180**97d** 34, 181**97e** 34, 182**97f** 34, 183**97g** 51, 184

**110** 32, 185**111** 32, 186**112** 32, 187**143** 46, 188**144** 46, 189**152a** 49, 190**152b** 49, 191**152c** 49, 192**153** 49, 193**154a** 51, 194**154b** 51, 195**155** 51, 196**157a** 52, 197**157b** 52, 198**157c** 52, 199

**178** 67, 200**179** 68, 201**187** 73, 203**188** 73, 203**192** 75, 205**193** 75, 206**197** 82, 207**212** 86, 208**213a** 87, 209**213b** 92, 210**213c** 92, 211**213d** 92, 212

**213e** 92, 214**213f** 92, 215**213g** 92, 216**213h** 92, 217**213i** 92, 218**231** 92, 219**236a** 94, 220**236b** 94, 221**236c** 94, 222**236d** 94, 223**236e** 95, 224**237a** 95, 225**237b** 95, 226**237c** 95, 227**240a** 97, 229

**240b** 97, 230**241** 97, 231**250** 102, 232**261** 111, 233**269** 115, 234





## 7 Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
AcCl	Acetylchlorid
Äquiv.	Äquivalent
ar.	Aromat
Ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Boc-Glycine	<i>N</i> -( <i>tert</i> -Butoxycarbonyl) glycin
(2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub>	2-Brombenzyl
(3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub>	3-Brombenzyl
(4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )CH <sub>2</sub>	4-Brombenzyl
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
CI	Chemical Ionization
COSY	Correlated spectroscopy
d	Dublett
dd	Doppeldublett
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
δ	chemische Verschiebung
DMA	Dimethylacetamid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DFT	Dichtefunktionaltheorie
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPFGSE-NOE	Double Pulsed Field Gradient Spin Echo NOE Experiment
dppf	Diphenylphosphinoferrocen
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)- carbodiimid
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation

Et	Ethyl
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
Et <sub>3</sub> SiOTf	Triethylsilyltriflat
FAB	Fast Atom Bombardement
FT	Fourier-Transformation
g	Gramm
gef.	gefunden
h	Stunde(n)
Hal	Halogen
HPLC	High Performance/Pressure Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
<i>i</i>	iso
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
IR	Infrarot(spektrum)
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Lsg.	Lösung
Lsm.	Lösungsmittel
M	Konzentration mol/L
m	Multiplett
m/z	Masse/Ladung
major	intensiveres <sup>13</sup> C Signal (Rotamere)
Me	Methyl
MeOH	Methanol
Mg	Milligramm
mL	Milliliter
mmol	Millimol
min	Minuten
minor	weniger int. <sup>13</sup> C Signal (Rotamere)
Ms	Molsieb
MS	Massenspektrometrie
<i>n</i>	unverzweigt

n.b.	Nicht bestimmt
3-NBA	3-Nitrobenzylalkohol
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl
Me <sub>3</sub> SiOTf	Trimethylsilyltriflat
NMR	Kernresonanzspektroskopie
OTf	Trifluormethansulfonat
Ph	Phenyl
PhCHO	Benzaldehyd
ppm	parts per million
py	Pyridin
q	Quartär bzw. Quartet
<i>R</i> <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SC	Säulenchromatographie
S <sub>E</sub> Ar	elektrophile aromatische Substitution
sept	Septet
Smp	Schmelzpunkt
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'- dimethoxybiphenyl
t	Triplett bzw. Zeit
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
<i>t</i> Bu(Me) <sub>2</sub> SiOTf	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyltriflat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPSCI	Triisopropylsilylchlorid
TMS	Trimethylsilyl
TMSCl	Trimethylsilylchlorid
TMSOTf	Trimethylsilyltriflat
TIPSOTf	Triisopropylsilyltriflat
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
μL	Mikroliter



## 8 Anhang

Röntgenstruktur von 1-((1R,4S,7S)-6-aza-3,8(1,2)dibenzatricyclo [5.2.1.0<sup>1,4</sup>]decaphan-6-yl)ethanon (*rac*-87)

### Kristalldaten

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO · ½ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Farbe und Form: farbloser Quader

Molekulargewicht: 345.864

Kristallgröße: 0.25 × 0.20 × 0.15 mm

Kristallsystem: Monoklin

Größe der Einheitszelle: a = 15.2444(7) Å, b = 12.0630(5) Å c = 19.4749(6) Å

Winkel β = 102.670(2)°

Volumen: 3494.1(2) Å<sup>3</sup>

Dichte (berechnet) 1.31497 g/cm<sup>3</sup>

Raumgruppe C2/c

Z: 8

Absorptionskoeffizient: 0.227 mm<sup>-1</sup>

F(000): 1464

### Messung

Diffraktometer: Nonius KappaCCD

Strahlung: Mo-K<sub>α</sub> (λ = 0.71073 Å)

Temperatur: 223(2)

2θ Bereich: 3.26–25.35

Messbereich: (-18 ≤ h ≤ 18), (-14 ≤ k ≤ 13), (-22 ≤ l ≤ 23)

Gemessene Reflexe: 10805

Unabhängige Reflexe: 3199 [R(int) = 0.034]

Beobachtete Reflexe: 2338 [I > 2.0 sigma(I)]

## Strukturauflösung und Berechnung:

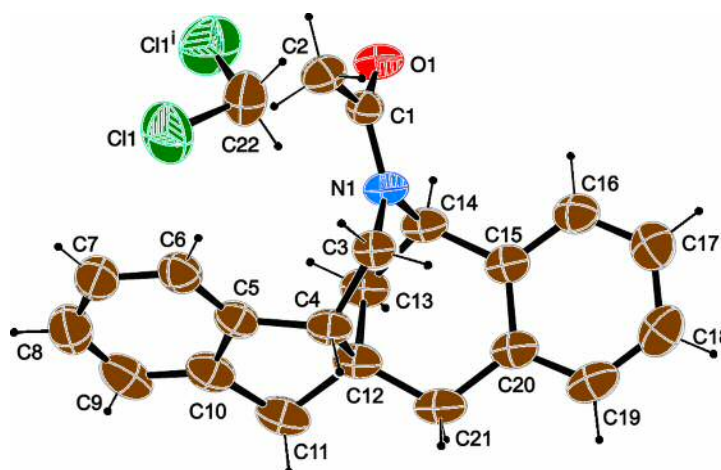
Daten/Restraints/Parameter: 3199/ 0/ 223

R Wert (alle Daten): R = 0.0491, wR2 = 0.1385, S = 1.04.

Absolutionsstrukturparameter: 0.00

Größte Restelektronendichte: 0.316 e Å<sup>-3</sup>

Größte negative Restelektronendichte: -0.355 e Å<sup>-3</sup>



Atomkoordinaten und äquivalente isotrope Schwingungskoeffizienten der nicht-Wasserstoff Atome

Atom	x	y	z	U(eq) [Å <sup>2</sup> ]
O1	0.40641(9)	0.17689(13)	0.15063(8)	0.0519(5)
N1	0.52218(10)	0.12660(15)	0.10251(8)	0.0418(6)
C1	0.43993(13)	0.17083(17)	0.09876(11)	0.0403(7)
C2	0.38912(15)	0.2126(2)	0.02836(12)	0.0538(8)
C3	0.56817(13)	0.11341(18)	0.04483(10)	0.0425(7)
C4	0.66278(13)	0.16252(18)	0.06227(10)	0.0434(7)
C5	0.66856(14)	0.28748(19)	0.05629(11)	0.0451(7)
C6	0.61458(16)	0.3597(2)	0.01052(12)	0.0528(8)
C7	0.63507(18)	0.4714(2)	0.01331(14)	0.0639(10)
C8	0.7086(2)	0.5103(2)	0.06122(16)	0.0686(10)
C9	0.76358(18)	0.4393(2)	0.10737(14)	0.0653(10)
C10	0.74342(15)	0.3258(2)	0.10457(12)	0.0522(8)
C11	0.79097(15)	0.2313(2)	0.14688(12)	0.0577(8)
C12	0.71818(13)	0.1400(2)	0.13868(11)	0.0476(7)
C13	0.65796(14)	0.1605(2)	0.19091(11)	0.0484(7)
C14	0.57562(13)	0.08747(19)	0.17091(10)	0.0446(7)
C15	0.60111(14)	-0.03373(19)	0.16644(10)	0.0447(7)
C16	0.53810(15)	-0.1151(2)	0.17047(11)	0.0519(8)
C17	0.55790(18)	-0.2257(2)	0.16717(12)	0.0586(9)
C18	0.64230(18)	-0.2569(2)	0.15939(11)	0.0603(9)
C19	0.70576(17)	-0.1770(2)	0.15449(11)	0.0563(8)
C20	0.68619(14)	-0.0638(2)	0.15758(10)	0.0472(7)
Cl1	0.52714(6)	0.45646(8)	0.18286(5)	0.0972(4)
C22	1/2	0.3781(3)	1/4	0.0684(14)

Der äquivalente Schwingungskoeffizient ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten

$U_{ij}$  Tensors

## H-Atomkoordinaten und isotrope Verschiebungskordinaten

Atom	x	y	z	U(eq) [Å <sup>2</sup> ]
H2A	0.33310	0.24630	0.03360	0.0810
H2B	0.37630	0.15120	-0.00450	0.0810
H2C	0.42520	0.26740	0.01060	0.0810
H3A	0.53300	0.14990	0.00270	0.0510
H3B	0.57190	0.03440	0.03420	0.0510
H4	0.69650	0.12970	0.02920	0.0520
H6	0.56430	0.33300	-0.02220	0.0630
H7	0.59860	0.52090	-0.01770	0.0770
H8	0.72180	0.58650	0.06260	0.0820
H9	0.81360	0.46680	0.14010	0.0780
H11A	0.81210	0.25230	0.19640	0.0690
H11B	0.84240	0.20650	0.12830	0.0690
H13A	0.69080	0.14290	0.23880	0.0580
H13B	0.64000	0.23860	0.18950	0.0580
H14	0.53920	0.09540	0.20690	0.0540
H16	0.48050	-0.09400	0.17560	0.0620
H17	0.51440	-0.27960	0.17020	0.0700
H18	0.65670	-0.33240	0.15740	0.0720
H19	0.76300	-0.19900	0.14900	0.0680
H21A	0.78360	0.00220	0.11220	0.0660
H21B	0.80280	0.02220	0.19450	0.0660
*H22A	0.44890	0.33020	0.23000	0.0820
*H22B	0.55110	0.33020	0.27000	0.0820

Temperatur Faktor der Form  $e^{-T}$  mit  $T = 8\pi^2 U(\sin(\theta)/\lambda)^2$  für isotrope Atome

## Anisotrope Schwingungskoeffizienten

Atom	U(1.1)	U(2.2)	U(3,3)	U(2.3)	U(1.3)	U(1.2)
O1	0.0385(8)	0.0672(11)	0.0527(9)	-0.0023(7)	0.0158(7)	0.0091(7)
N1	0.0330(9)	0.0571(11)	0.0355(9)	0.0029(7)	0.0081(7)	0.0072(8)
C1	0.0328(10)	0.0399(12)	0.0472(12)	-0.0027(9)	0.0064(9)	-0.0004(8)
C2	0.0402(12)	0.0589(15)	0.0588(14)	0.0072(11)	0.0030(10)	0.0087(11)
C3	0.0401(11)	0.0537(13)	0.0336(10)	-0.0005(9)	0.0080(8)	0.0030(9)
C4	0.0376(11)	0.0595(14)	0.0347(10)	-0.0046(9)	0.0117(8)	0.0012(10)
C5	0.0426(11)	0.0561(14)	0.0401(11)	-0.0053(10)	0.0167(9)	-0.0049(10)
C6	0.0504(13)	0.0597(15)	0.0519(13)	0.0039(11)	0.0191(10)	-0.0017(11)
C7	0.0654(16)	0.0587(17)	0.0749(17)	0.0065(13)	0.0311(14)	0.0038(13)
C8	0.0807(19)	0.0553(16)	0.0810(19)	-0.0082(14)	0.0418(16)	-0.0069(15)
C9	0.0593(15)	0.081(2)	0.0622(15)	-0.0226(14)	0.0274(13)	-0.0241(14)
C10	0.0465(13)	0.0684(16)	0.0452(12)	-0.0094(11)	0.0178(10)	-0.0071(11)
C11	0.0399(12)	0.0871(19)	0.0455(12)	-0.0070(12)	0.0084(10)	-0.0086(12)
C12	0.0342(11)	0.0701(15)	0.0383(11)	0.0006(10)	0.0074(9)	0.0020(10)
C13	0.0419(12)	0.0699(15)	0.0329(10)	-0.0035(10)	0.0072(9)	0.0015(11)
C14	0.0368(11)	0.0641(14)	0.0334(10)	0.0043(9)	0.0090(8)	0.0092(10)
C15	0.0445(12)	0.0586(14)	0.0311(10)	0.0040(9)	0.0087(9)	0.0071(10)
C16	0.0451(12)	0.0650(16)	0.0439(12)	0.0100(10)	0.0063(9)	0.0078(11)
C17	0.0626(15)	0.0632(17)	0.0461(12)	0.0096(11)	0.0033(11)	-0.0006(13)
C18	0.0786(18)	0.0594(16)	0.0412(12)	0.0064(11)	0.0093(11)	0.0163(14)
C19	0.0553(14)	0.0763(18)	0.0373(11)	0.0070(11)	0.0104(10)	0.0237(13)
C20	0.0426(11)	0.0665(16)	0.0325(10)	0.0077(10)	0.0083(9)	0.0111(11)
C21	0.0373(12)	0.0815(18)	0.0463(12)	0.0060(11)	0.0103(9)	0.0102(11)
Cl1	0.1045(7)	0.0919(6)	0.0973(6)	0.0332(5)	0.0265(5)	-0.0068(5)
C22	0.089(3)	0.053(2)	0.066(2)	0	0.023(2)	0

Temperaturfaktor der Form  $e^{-T}$  mit  $T = 2\pi^2 \sum_i \sum_j (h_i^2 h_j^2 U_{ij})$

## Bindungslängen (Å)

Bindung	Bindungslänge	Bindung	Bindungslänge
C11-C22	1.735(2)	C19-C20	1.402(3)
O1-C1	1.230(3)	C20-C21	1.511(3)
N1-C1	1.350(3)	C2-H2B	0.9700
N1-C14	1.478(3)	C2-H2C	0.9700
N1-C3	1.457(2)	C2-H2A	0.9700
C1-C2	1.506(3)	C3-H3B	0.9800
C3-C4	1.527(3)	C3-H3A	0.9800
C4-C5	1.516(3)	C4-H4	0.9900
C4-C12	1.565(3)	C6-H6	0.9400
C5-C6	1.382(3)	C7-H7	0.9400
C5-C10	1.389(3)	C8-H8	0.9400
C6-C7	1.382(3)	C9-H9	0.9400
C7-C8	1.374(4)	C11-H11A	0.9800
C8-C9	1.383(4)	C11-H11B	0.9800
C9-C10	1.402(3)	C13-H13A	0.9800
C10-C11	1.497(3)	C13-H13B	0.9800
C11-C12	1.547(3)	C14-H14	0.9900
C12-C13	1.532(3)	C16-H16	0.9400
C12-C21	1.525(3)	C17-H17	0.9400
C13-C14	1.513(3)	C18-H18	0.9400
C14-C15	1.520(3)	C19-H19	0.9400
C15-C20	1.394(3)	C21-H21A	0.9800
C15-C16	1.388(3)	C21-H21B	0.9800
C16-C17	1.373(3)	C22-H22A	0.9800
C17-C18	1.380(4)	C22-H22B	0.9800
C18-C19	1.384(4)		

## Bindungswinkel (°)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C1-N1-C3	126.84(16)	N1-C14-C13	107.95(17)
C1-N1-C14	119.79(16)	N1-C14-C15	110.66(16)
C3-N1-C14	113.36(15)	C13-C14-C15	111.51(18)
O1-C1-N1	121.82(19)	C14-C15-C16	119.23(19)
O1-C1-C2	120.29(19)	C14-C15-C20	120.9(2)
N1-C1-C2	117.89(18)	C16-C15-C20	119.8(2)
N1-C3-C4	112.13(16)	C15-C16-C17	121.5(2)
C3-C4-C5	115.89(18)	C16-C17-C18	119.3(2)
C3-C4-C12	115.50(17)	C17-C18-C19	120.0(2)
C5-C4-C12	102.55(17)	C18-C19-C20	121.1(2)
C4-C5-C6	129.8(2)	C15-C20-C19	118.1(2)
C4-C5-C10	109.38(19)	C15-C20-C21	121.2(2)
C6-C5-C10	120.8(2)	C19-C20-C21	120.6(2)
C5-C6-C7	119.5(2)	C12-C21-C20	114.15(18)
C6-C7-C8	120.2(2)	C1-C2-H2A	109.00
C7-C8-C9	121.2(2)	C1-C2-H2B	110.00
C8-C9-C10	118.9(2)	C1-C2-H2C	109.00
C5-C10-C9	119.5(2)	H2A-C2-H2B	110.00
C5-C10-C11	110.2(2)	H2A-C2-H2C	109.00
C9-C10-C11	130.3(2)	H2B-C2-H2C	109.00
C10-C11-C12	103.63(18)	N1-C3-H3A	109.00
C4-C12-C11	101.53(17)	N1-C3-H3B	109.00
C4-C12-C13	109.04(17)	C4-C3-H3A	109.00
C4-C12-C21	114.71(18)	C4-C3-H3B	109.00
C11-C12-C13	109.71(19)	H3A-C3-H3B	108.00
C11-C12-C21	114.14(18)	C3-C4-H4	107.00
C13-C12-C21	107.54(18)	C5-C4-H4	107.00



C12-C13-C14	108.61(18)	C12-C4-H4	107.00
C5-C6-H6	120.00	C15-C14-H14	109.0
C7-C6-H6	120.00	C15-C16-H16	119.00
C6-C7-H7	120.00	C17-C16-H16	119.00
C8-C7-H7	120.00	C16-C17-H17	120.00
C7-C8-H8	119.00	C18-C17-H17	120.00
C9-C8-H8	119.00	C17-C18-H18	120.00
C8-C9-H9	121.00	C19-C18-H18	120.00
C10-C9-H9	121.00	C18-C19-H19	119.00
C10-C11-H11A	111.00	C20-C19-H19	119.00
C10-C11-H11B	111.00	C12-C21-H21A	109.00
C12-C11-H11A	111.00	C12-C21-H21B	109.00
C12-C11-H11B	111.00	C20-C21-H21A	109.00
H11A-C11-H11B	109.00	C20-C21-H21B	109.00
C12-C13-H13A	110.00	H21A-C21-H21B	108.00
C12-C13-H13B	110.00	Cl1-C22-Cl1_a	114.0(2)
C14-C13-H13A	110.00	Cl1-C22-H22A	109.00
C14-C13-H13B	110.00	Cl1-C22-H22B	109.00
H13A-C13-H13B	108.00	H22A-C22-H22B	108.00
N1-C14-H14	109.00	Cl1_a-C22-H22A	109.00
C13-C14-H14	109.00	Cl1_a-C22-H22B	109.00

## Torsionswinkel (°)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C3-N1-C1-O1	179.01(19)	C8-C9-C10-C11	179.3(3)
C3-N1-C1-C2	-0.6(3)	C5-C10-C11-C12	-20.8(2)
C14-N1-C1-O1	-2.1(3)	C9-C10-C11-C12	159.3(3)
C14-N1-C1-C2	178.25(19)	C10-C11-C12-C4	33.1(2)
C1-N1-C3-C4	127.7(2)	C10-C11-C12-C13	-82.1(2)
C14-N1-C3-C4	-51.2(2)	C10-C11-C12-C21	157.11(18)
C1-N1-C14-C13	-114.3(2)	C4-C12-C13-C14	56.7(2)
C1-N1-C14-C15	123.5(2)	C11-C12-C13-C14	167.07(18)
C3-N1-C14-C13	64.8(2)	C21-C12-C13-C14	-68.3(2)
C3-N1-C14-C15	-57.5(2)	C4-C12-C21-C20	-75.0(2)
N1-C3-C4-C5	-78.4(2)	C11-C12-C21-C20	168.45(18)
N1-C3-C4-C12	41.6(2)	C13-C12-C21-C20	46.5(2)
C3-C4-C5-C6	-33.2(3)	C12-C13-C14-N1	-67.0(2)
C3-C4-C5-C10	149.40(18)	C12-C13-C14-C15	54.8(2)
C12-C4-C5-C6	-160.0(2)	N1-C14-C15-C16	-79.6(2)
C12-C4-C5-C10	22.7(2)	N1-C14-C15-C20	99.6(2)
C3-C4-C12-C11	-160.66(18)	C13-C14-C15-C16	160.19(18)
C3-C4-C12-C13	-44.9(3)	C13-C14-C15-C20	-20.6(3)
C3-C4-C12-C21	75.7(2)	C14-C15-C16-C17	-179.57(19)
C5-C4-C12-C11	-33.7(2)	C20-C15-C16-C17	1.2(3)
C5-C4-C12-C13	82.1(2)	C14-C15-C20-C19	179.43(18)
C5-C4-C12-C21	-157.26(18)	C14-C15-C20-C21	-0.8(3)
C4-C5-C6-C7	-177.7(2)	C16-C15-C20-C19	-1.3(3)
C10-C5-C6-C7	-0.5(4)	C16-C15-C20-C21	178.49(19)
C4-C5-C10-C9	178.5(2)	C15-C16-C17-C18	-0.3(3)
C4-C5-C10-C11	-1.4(3)	C16-C17-C18-C19	-0.5(3)
C6-C5-C10-C9	0.8(3)	C17-C18-C19-C20	0.3(3)
C6-C5-C10-C11	-179.1(2)	C18-C19-C20-C15	0.6(3)
C5-C6-C7-C8	0.0(4)	C18-C19-C20-C21	179.19(19)
C6-C7-C8-C9	0.1(4)	C15-C20-C21-C12	-13.1(3)
C7-C8-C9-C10	0.2(4)	C19-C20-C21-C12	166.68(19)
C8-C9-C10-C5	-0.7(4)		

## Wasserstoffbrückenbindungen (Å)

C14–H14–O1	0.9900	2.3000	2.743(3)	106.00	
C22–H22A–O1	0.9800	2.4100	3.234(3)	142.00	
C22–H22B–O1	0.9800	2.4100	3.234(3)	142.00	2 655

## 9 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> Požarskij, A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katritzky, A. R. *Heterocycles in life and society: An introduction to heterocyclic chemistry, biochemistry and applications*, 2. Auflage; Wiley: Chichester, 2011; 9.
- <sup>2</sup> Hantzsch, A. *Ann. Chem.* **1882**, 215, 1–82.
- <sup>3</sup> Kukla, M. J.; Breslin, H. J.; Gill, A. J. *Med. Chem.*, **1990**, 33 (1), 223–228.
- <sup>4</sup> Swarnalatha, G.; Prasanthi, G.; Sirisha, N.; Madhusudhana Chetty, C. *Int. J. ChemTech Res.* **2011**, 3 (1), 75–89.
- <sup>5</sup> Sheha, M.; Al-Tayeb, A.; El-Sherief, H.; Farag, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 1865–1872.
- <sup>6</sup> Hilgeroth, A.; Lilie, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 495–499.
- <sup>7</sup> Mahnam, K.; Sadeghi, A.; Mohammadpour, M.; Fassihi, A. *Monatsh. Chem.* **2012**, 143, 19–27.
- <sup>8</sup> Zhang, D.; Wu, L.-Z.; Zhou, L.; Han, X.; Yang, Q.-Z.; Zhang, L.-Z.; Tung, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3440–3441.
- <sup>9</sup> Libby, R. D.; Mehl, R. A. *Bioorg. Chem.* **2012**, 40, 57–66.
- <sup>10</sup> Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130 (1), 18–19.
- <sup>11</sup> Pelletier, G.; Bechara, W. S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132 (37), 12817–12819.
- <sup>12</sup> Richter, D.; Mayr, H. *Angew. Chem.*, **2009**, 121, 1992–1995.
- <sup>13</sup> Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130 (42), 13873–13875.
- <sup>14</sup> Bennasar, M.-L.; Vidal, B.; Bosch, J. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62 (11), 3597–3609.
- <sup>15</sup> Walter, W.; Francke, W. *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 24. Auflage; S. Hirzel Verlag: Stuttgart, Leipzig, 2004; 248, 816–817.
- <sup>16</sup> Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E. *Organische Chemie*, 3. Auflage; Wiley-VCH Verlag: Weinheim, **2000**; 750, 1257–1261.
- <sup>17</sup> Rhoden, J. B.; Bouvet, M.; Izenwasser, S.; Wade, D.; Lomenzo, S. A.; Trudell, M. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, (19), 5623–5634.
- <sup>18</sup> Crawford, S. D.; Rowley, E. G.; Eldrige, J. R.; Schuler, F.; Roush, D. M.; Lyga, J. W.; Frank, B.; Sehgel S. Insecticidal Tetrahydropyridine Derivatives. Int. Pat. WO2006089038A2, Aug. 24, 2006.
- <sup>19</sup> Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2012**, 112 (5), 2642–2713.

- <sup>20</sup> Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85 (22), 3533–3539.
- <sup>21</sup> Bennasar, M.-L.; Juan, C.; Bosch, J. *Tetrahedron. Lett.*, **1998**, 39 (50), 9275–9278.
- <sup>22</sup> Mayr, H.; Ofial, A. R. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, 21 (7/8), 584–595.
- <sup>23</sup> Comins, D. L.; O'Connor, S. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28 (17), 1843–1846.
- <sup>24</sup> Pabel, J.; Hösl, C. E.; Maurus, M.; Ege, M.; Wanner, K. T. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65 (26), 9272–9275.
- <sup>25</sup> Hoesl, C. E.; Pabel, J.; Polborn, K.; Wanner, K. T. *Heterocycles*, **2002**, 58, 383–392.
- <sup>26</sup> Bräckow, J.; Pabel, J.; Mayer, P.; Polborn, K.; Wanner, K. T. *Tetrahedron*, **2010**, 66 (36), 7279–7287.
- <sup>27</sup> Bräckow, J.; Wanner, K. T. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2395–2404.
- <sup>28</sup> Bräckow, J. *Dissertation*, LMU München, Juni 2006.
- <sup>29</sup> Mani, S. N.; Chen, P.; Jones, T. K. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64 (18), 6911–6914.
- <sup>30</sup> Akiba, K.-Y.; Iseki, Y.; Wada, M. *Bull. Chem. Soc. Jp.* **1984**, 57 (7), 1994–1999.
- <sup>31</sup> Hünig, S.; Kreitmeier, P.; Märkl, G.; Sauer, J. *Arbeitsmethoden in der organischen Chemie*, Lehmanns Media: Berlin, 2006; 179.
- <sup>32</sup> Sperger, A.; Wanner, K. T. *Tetrahedron* **2009**, 65, 5824–5833.
- <sup>33</sup> Sperger, C. A. *Dissertation*, LMU München, Oktober 2007.
- <sup>34</sup> Schmaunz, C. E.; Pabel, J.; Wanner, K. T. *Synthesis* **2010**, 13, 2147–2160.
- <sup>35</sup> Schmaunz, C. E.; Wanner, K. T. *Synthesis* **2011**, 20, 3332–3342.
- <sup>36</sup> Sulzbach, R. A. *J. Organomet. Chem.*, **1970**, 24 (2), 307–314.
- <sup>37</sup> Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Naritomi, T.; Tanaka, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 60, 1497–1504.
- <sup>38</sup> Jochmann, P.; Dols, T. S.; Spaniol, T. P.; Perrin, L.; Maron, L.; Okuda, J. *Angew. Chem.*, **2010**, 122, 7962–7965.
- <sup>39</sup> Sindelar, M.; Lutz, T. A.; Petrera, M.; Wanner, K. T. *J. Med. Chem.*, **2013**, 56 (3), 1323–1340.
- <sup>40</sup> Xu, Z.; Liu, Z.; Chen, T.; Chen, T. T.; Wang, Z.; Tian, G.; Shi, J.; Wang, X.; Lu, J.; Yan, X.; Wang, G.; Jiang, H.; Chen, K.; Wang, S.; Xu, Y.; Shen, J.; Zhu, W. *J. Med. Chem.*, **2011**, 54 (15), 5607–5611.
- <sup>41</sup> Matter, H.; Nazaré, M.; Güssregen, S.; Will, D. W.; Schreuder, H.; Bauer, A.; Urmann, M.; Ritter, K.; Wagner, M.; Wehner, V. *Angew. Chem.*, **2009**, 121, 2955–2960.

- <sup>42</sup> Hardegger, L. A.; Kuhn, B.; Spinnler, B.; Anselm, L.; Ecabert, R.; Stihle, M.; Gsell, B.; Thoma, R.; Diez, J.; Benz, J.; Plancher, J.-M.; Hartmann, G.; Banner, D. W.; Haap, W.; Diederich, F. *Angew. Chem.*, **2011**, 123, 329–334.
- <sup>43</sup> Li, J. J. *Palladium in heterocyclic chemistry*, 2. Auflage; Elsevier: Amsterdam, 2007.
- <sup>44</sup> Kennedy, W. J.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124 (39), 11586–11587.
- <sup>45</sup> Fringuelli, F. *The Diels-Alder Reaction*, Wiley-VCH Verlag: Weinheim, 2002.
- <sup>46</sup> Mariano, P. S.; Osborn, M. E.; Dunaway-Mariano, D.; Gunn, B. C.; Pettersen, R. C. *J. Org. Chem.*, **1977**, 42 (17), 2903–2910.
- <sup>47</sup> Müller, G.; Waldkirchner, M.; Winkler, M. Z. *Naturforsch.* **1994**, 49b, 1606–1604.
- <sup>48</sup> Love, B. E.; Jones, E. G. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64 (10), 3755–3756.
- <sup>49</sup> Yong, K. H.; Taylor, N. J.; Chong, J. M. *Org. Lett.*, **2002**, 4 (21), 3553–3556.
- <sup>50</sup> Cahiez, G.; Chaboche, C.; Mahuteau-Betzer, F.; Ahr, M. *Org. Lett.* **2005**, 7 (10), 1943–1946.
- <sup>51</sup> Metzger, A.; Piller, F. M.; Knochel, P. *Chem. Commun.*, **2008**, 5824–5826.
- <sup>52</sup> Hatano, M.; Matsumura, T.; Ishihara, K. *Org. Lett.*, **2005**, 7 (4), 573–576.
- <sup>53</sup> Lühder, K.; Nehls, D.; Madeja, K. *J. Prakt. Chem. (Leipzig)*, **1983**, 325, 1027–1029.
- <sup>54</sup> Wehmschulte, R. J.; Twamley, B.; Khan, M. A. *Inorg. Chem.*, **2001**, 40 (23), 6004–6008.
- <sup>55</sup> Sánchez, L. G.; Castillo, E. N.; Maldonado, H.; Chávez, D.; Somanathan, R.; Aguirre, G. *Synth. Commun.*, **2007**, 38, 54–71.
- <sup>56</sup> Langer, J.; Kriek, S.; Fischer, R.; H.; Walther, D.; Westerhausen, M. *Organometallics*, **2009**, 28 (19), 5814–5820.
- <sup>57</sup> Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem.*, **2003**, 115, 4438–4456.
- <sup>58</sup> Chia, W.-L.; Shiao, M.-J. *Tett. Lett.*, **1991**, 32, 2033–2034.
- <sup>59</sup> Rashkin, M. J.; Hughes, R. M.; Calloway, N. T.; Waters, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 41, 13320–13325.
- <sup>60</sup> Shaikh, A. C.; Chen, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20 (12), 3664–3668.
- <sup>61</sup> Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.*, **1995**, 95 (7), 2457–2483.
- <sup>62</sup> [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2010/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/) (abgerufen am 10.01.2013).
- <sup>63</sup> Liégault, B.; Renaud, J.-L.; Bruneau, C. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 290–299.
- <sup>64</sup> Henry, N.; Enguehard-Gueiffier, C.; Thery, I.; Gueiffier, A. *Eur. J. Chem.* **2008**, 28,

4824–4827.

- <sup>65</sup> Knapp, D. M.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131* (20), 6961–6963.
- <sup>66</sup> Petrera, M.; Wanner, K. T. Veröffentlichung in Vorbereitung.
- <sup>67</sup> Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127* (13), 4685–4696.
- <sup>68</sup> Kazantsev, O. A.; Baruta, D. S.; Shirshin, K. V.; Sivokhin A. P.; Kamorin D. M. *Russ. J. Phys. Chem. A*, **2011**, *85* (3), 413–418.
- <sup>69</sup> Oliver Baron, *Dissertration*, Universität München, Oktober 2006.
- <sup>70</sup> Lee, H. P.; Lee, K.; Shim, H. J.; Lee, G. S.; Kim, S. *Heterocycles*, **2006**, *67* (2), 777–784.
- <sup>71</sup> Qingzhong H.; Hille, U. E.; Haupenthal, J.; Hartmann, R. W.; Jagusch, C. *J. Med. Chem.*, **2010**, *53* (15), 5749–5758.
- <sup>72</sup> Leventis, N.; Elder, I. A.; Gao, X.; Bohannon, E. W.; Sotiriou-Leventis, C.; Rawashdeh, A. M. M.; Overschmidt, T. J.; Gaston, K. R. *J. Phys. Chem. B*, **2001**, *105* (17), 3663–3674.
- <sup>73</sup> Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93* (12), 2897–2904.
- <sup>74</sup> Jutand, A. Mechanisms of the Mizoroki-Heck Reaction. In *The Mizoroki-Heck reaction*, 1. Auflage; Oestreich, M., Ed.; Wiley: Chichester, 2009; 1–49.
- <sup>75</sup> Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, 3. Auflage; Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, 2004; 718–727.
- <sup>76</sup> Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33* (5), 314–321.
- <sup>77</sup> Goossen, L. J.; Koley, D.; Hermann, H. L.; Thiel, W. *Organometallics*, **2005**, *24* (10), 2398–2410.
- <sup>78</sup> Fitton, P.; Rick, E. A. *J. Organomet. Chem.*, **1971**, *28*, (2), 287–291.
- <sup>79</sup> Gibson, S. E.; Middleton, J. R. *Contemp. Org. Synth.*, **1996**, *3*, 447–471.
- <sup>80</sup> Satyanarayana, G.; Maier, M. E. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73* (14), 5410–5415.
- <sup>81</sup> Kumar, G.; Sinha, J. S. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53* (13), 1671–1674.
- <sup>82</sup> Mangeney, P.; Pays, C. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44* (21), 5719–5722.
- <sup>83</sup> Lautens, M.; Fang, Y.-Q.; *Org. Lett.*, **2003**, *5* (20), 3679–3682.
- <sup>84</sup> Comins, D. L.; Joseph, S. P.; Zhang, Y.-M. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37* (6), 793–796.
- <sup>85</sup> Storsberg, J.; Nandakumar, M. V.; Sankaranarayanan, S.; Kaufmann, D. E. *Adv.*

- Synth. Catal.*, **2001**, 343 (2), 177–180.
- <sup>86</sup> Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113 (25), 9585–9595.
- <sup>87</sup> Espinet, P.; Genov, M. Triphenylarsine. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 2. Auflage.; Paquette, L. A.; Crich, D.; Fuchs, P. L.; Molander, G. A. Eds.; Wiley: Chichester, 2009; 10514–10515.
- <sup>88</sup> Machotta, A. B.; Oestreich, M. Formation of Carbocycles. In *The Mizoroki-Heck reaction*, 1. Auflage; Oestreich, M., Ed.; Wiley: Chichester, 2009; 185.
- <sup>89</sup> Luci, D. K.; Santulli, R. J.; Gauthier, D. A.; Tounge, B. A.; Ghosh, S.; Proost, J. C.; Kinney, W. A.; De Corte, B.; Galembo, R. A.; Lewis, J. M.; Dorsch, W. E.; *Heterocycles*, **2004**, 62 (1), 543–558.
- <sup>90</sup> Fail, P. A.; Anderson, S. A. Cook, C. E. *Reprod. Toxicol.* **2000**, 14 (3), 265–274.
- <sup>91</sup> Wenting, C.; Taekyu, L. Substituted tricyclic heterocycles as serotonin receptor agonists and antagonists. U.S. Patent 2007/049613 A1, Mar. 1, 2007.
- <sup>92</sup> Jucker, E.; Ebnother, A.; Bastian, J.-M., Indéno-pyridines et leur preparation. Fr. Patent 1535812, Jul. 26, 1967.
- <sup>93</sup> Banfi, L.; Narisano, E.; Riva, R. Sodium Borohydride. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 2. Auflage; Paquette, L. A.; Crich, D.; Fuchs, P. L.; Molander, G. A. Eds.; Wiley: Chichester, 2009; 8791–8797.
- <sup>94</sup> Eckhardt, M.; Himmelsbach, F.; Hamilton, B.; Peters, S. Urea Derivatives of Benzomorphanes and Related Scaffolds, Medicaments Containing such Compounds and their Use. U.S. Patent 20110028445A1, Feb. 3, 2011.
- <sup>95</sup> Sahn, J. J.; Martin, S. F. *ACS Comb. Sci.*, **2012**, 14 (9), 496–502.
- <sup>96</sup> Benkeser, R. A.; Snyder, D. C. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47 (7), 1243–1249.
- <sup>97</sup> Klumpp, D. A.; Zhang, Y.; O'Connor, M. J.; Esteves, P. M.; de Almeida, L. S. *Org. Lett.*, **2007**, 9 (16), 3085–3088.
- <sup>98</sup> Shriver, D. F.; Drezdson, M. A. *The manipulation of air-sensitive compounds*, 2. Auflage; John Wiley & Sons: New York, 1986; 104–105.
- <sup>99</sup> Brunel, J. M. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 3899–3906.
- <sup>100</sup> Biamonte, M. A. Sakurai allylation reaction. In *Name Reactions for Homologations Part I*; Li, J. J., Ed.; John Wiley & Sons: New York, 2009; 539–575.
- <sup>101</sup> Hosomi, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 16, 1801–1804.
- <sup>102</sup> Onishi, Y.; Ito, T.; Yasuda, M.; Baba, A. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8227–8235.
- <sup>103</sup> Onishi, Y.; Ito, T.; Yasuda, M.; Baba, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 9, 1578–1581.

- <sup>104</sup> Hosomi, A. H; Shirahata, A; Sakurai, H; *Tetrahedron Lett.* **1978**, 33, 3043–3046.
- <sup>105</sup> Feltenberger, J. B.; Hayashi, R.; Yu, T.; Babiash, E. S. C.; Hsung, R, P. *Org. Lett.*, **2009**, 11 (16), 3666–3669.
- <sup>106</sup> Comins, D. L.; Zheng, X.; Goehring, R. R. *Org. Lett.*, **2002**, 4 (9), 1611–1614.
- <sup>107</sup> Clemo, R. G.; Ramage, G. R. *Chem. Soc.* **1931**, 49–55.
- <sup>108</sup> Helberger, J. H, *Ann. Chem.*, **1936**, 522, 269–277.
- <sup>109</sup> Langlois, D. P. Wolff, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2624–2626.
- <sup>110</sup> Mulard, L.; Boutet, J.; Guerreiro, C.; Nato, F.; Sansonetti, P.; Phalipon, A. Glycoconjugates and use thereof as Vaccine against Shigella Flexneri. U.S. Patent US 2010/0239584 A1, Sep. 23. 2010, 83.
- <sup>111</sup> Olah, G. A.; Ohannesian, L.; Arvanaghi, M. *Chem. Rev.* **1987**, 87, 671–686.
- <sup>112</sup> Effenberger, F., Keil, M. Bessey, E. *Chem. Ber.*, **1980**, 113, 2110–2119.
- <sup>113</sup> Kocięński, P. J. *Protecting groups*, 3. Auflage; Thieme: Stuttgart, 2004; 505–511.
- <sup>114</sup> Arnaudet, L.; Bougon, R.; Buu, B.; Lance, M.; Nierlich, M.; Thuéry, P.; Vigner, J. *J. Fluorine Chem.* **1995**, 71 (1), 123–129.
- <sup>115</sup> Albert, B. J.; Yamamoto, H. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, 49 (15), 2747–2749.
- <sup>116</sup> Khorana, H. G. *Chem. Rev.*, **1953**, 53 (2), 145–166.
- <sup>117</sup> Smith, M.; Moffatt, J. G.; Khorana, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 6204–6212.
- <sup>118</sup> Tobisu, M.; Chatani, N.; Asaumi, T.; Amako, K.; Ie, Y.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122 (51), 12663–12674.
- <sup>119</sup> Kuroda C.; Ito, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1996**, 69 (8), 2297–2303.
- <sup>120</sup> Coudret, C. *Synth. Commun.* **1996**, 26 (19), 3543–3547.
- <sup>121</sup> Sperger, C. A. Laborjournal Nr. 7, Reaktion 1070, 29.01.07.
- <sup>122</sup> Tailor, J.; Hall, D. G. *Org. Lett.*, **2000**, 2 (23), 3715–3718.
- <sup>123</sup> Touré, B. B., Hoveyda, H. R., Tailor, J., Ulaczyk-Lesanko, A. Hall, D. G. *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 466–474.
- <sup>124</sup> Brown, H. C.; Racherla, U.S.; Pellechia, P.J. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55 (6), 1868–1874.
- <sup>125</sup> Gravel, M; Lachance, H; Lu, X; Hall, D.G. *Synthesis* **2004**, 8, 1290–1302.
- <sup>126</sup> Peng, F.; Hall D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3070–3071.
- <sup>127</sup> Yu, H.S.; Ferguson, M.J.; McDonald, R.; Hall, D.G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127 (37), 12808–12809.



- 
- <sup>128</sup> Brinkmann, B.; Madea, B. *Handbuch gerichtliche Medizin*; Springer: Berlin, Heidelberg, 2004.
- <sup>129</sup> Brückner, R.; Braukmüller, S.; Beckhaus, H-D.; Dirksen, J.; Goeppel, D.; Oestereich, M. *Praktikum Präparative Organische Chemie*; Spektrum akademischer Verlag: Heidelberg, 2008.
- <sup>130</sup> Feast, W. J.; Tsibouklis, J. *Polym. Int.* **1994**, 35, 67–74.
- <sup>131</sup> Aufgrund der geringen Menge des minor-Rotamers, werden nur die Signale des major-Rotameren aufgeführt.